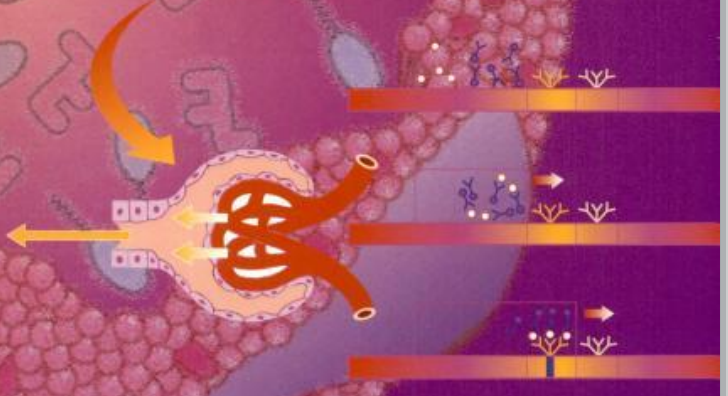
Bioquímica clínica

SEGUNDA EDICIÓN

TEXTO ILUSTRADO EN COLOR

Allan Gaw
Robert A. Cowan
Denis St. J. O'Reilly
Michael J. Stewart
James Shepherd



Harcourt

CHURCHILL
LIVINGSTONE

Material protegido por derechos de autor

VISIT…

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN A LA BIOQUÍMICA CLÍNICA 1

Laboratorio de bioquímica clínica 2
Empleo del laboratorio 4
Interpretación de los resultados 6
Exámenes bioquímicos junto al paciente 8
Intervalos de referencia 10

BIOQUÍMICA CLÍNICA GENERAL 11

Equilibrio de líquidos y electrólitos: conceptos y vocabulario 12
Equilibrio de agua e ion sodio 14
Hipernatremia 16
Hiponatremia (1) 18
Hiponatremia (2) 20
Trastornos del ion potasio 22
Fluidoterapia intravenosa 24
Examen bioquímico de la función renal (1) 26
Examen bioquímico de la función renal (2) 28
Insuficiencia renal aguda 30
Insuficiencia renal crónica 32
Equilibrio ácido-básico: conceptos y vocabulario 34
Trastornos ácido-básicos metabólicos 36
Trastornos ácido-básicos respiratorios y mixtos 38
Transporte de oxígeno 40
Trastornos ácido-básicos: diagnóstico y tratamiento 42
Proteínas y enzimas 44
Inmunoglobulinas 46
Infarto agudo de miocardio 48
Examen bioquímico de la función hepática 50
Ictericia 52
Enfermedades hepáticas 54
Metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus 56
Diagnóstico y monitorización de la diabetes mellitus 58
Cetoacidosis diabética 60
Hipoglucemia 62
Regulación del calcio(II) e hipocalcemia 64
Hipercalcemia 66
Fosfato y magnesio(II) 68
Enfermedad ósea 70
Osteoporosis 72

BIOQUÍMICA CLÍNICA ENDOCRINOLÓGICA 73

Control endocrinológico 74
Función hipofisaria 76
Trastornos de crecimiento y acromegalia 78
Fisiopatología tiroidea 80
Hipotiroidismo 82
Hipertiroidismo 84
Fisiopatología suprarrenal 86
Hipofunción de la corteza suprarrenal 88
Hiperfunción de la corteza suprarrenal 90
Función gonadal 92
Infertilidad 94

EXÁMENES BIOQUÍMICOS ESPECIALES 95

Valoración nutricional 96
Soporte nutricional 98
Nutrición parenteral 100
Respuesta metabólica a la agresión 102
Malabsorción 104
Hierro 106
Cobre y cinc 108
Monitorización farmacoterapéutica 110
Toxicología 112
Etanol 116
Coma 118
Metabolismo de las lipoproteínas 120
Trastornos clínicos del metabolismo de los lípidos 122
Tratamiento de la hiperlipidemia 124
Hipertensión 126
Cáncer y sus consecuencias 128
Marcadores tumorales 130
Hormonas intestinales y neoplasia endocrina múltiple 132

(a)

(b)

(c)

Fig. 3 **Análisis de las muestras:** (a) analizador automático; (b) equipo de reactivos, y (c) métodos manuales.

continuo para asegurar que estas peticiones pueden realizarse fuera de las horas laborales estipuladas del laboratorio. La tabla 1 muestra algunas de las magnitudes disponibles de forma urgente.

SOBRE EL TERRENO

En algunos grandes hospitales, los servicios para realizar mediciones bioquímicas están situados cerca de donde se necesitan, por ejemplo, la monitorización de pacientes sometidos a cirugía mayor, como trasplante, o proporcionar resultados de la concentración de glucosa en el plasma en la unidad de diabetes. Actualmente muchas magnitudes bioquímicas se miden fuera del laboratorio (páginas 8-9).

AUTOMATIZACIÓN E INFORMATIZACIÓN

Actualmente la mayor parte de los laboratorios está informatizada, y el empleo de códigos de barras en las muestras y los procedimientos de medida automatizados permiten un alto grado de productividad y mejoran la calidad del servicio. Las conexiones a terminales informáticas en las salas y las consultas generales permiten el acceso directo a los resultados por parte del clínico solicitante.

REPERTORIO DE MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

Hay más de 400 magnitudes bioquímicas diferentes que pueden medirse en los laboratorios de bioquímica clínica. Se ofrecen desde las mediciones más sencillas, como la medición de la concentración de ion sodio, hasta las más complejas, como el examen de las secuencias del DNA, la detección de fármacos o la diferenciación de las variedades de lipoproteínas. Muchas magnitudes bioquímicas que se solicitan a menudo se miden en instrumentos altamente automatizados. Las magnitudes que se solicitan con menor frecuencia pueden llevarse a cabo de forma correcta empleando equipos de reactivos preparados comercialmente. Algunas mediciones se realizan de forma manual (fig. 3). El aumento de la carga de trabajo, y las limitaciones presupuestarias, implican que todos los laboratorios evalúan continuamente cuál es la forma más rentable de ofrecer el mejor servicio.

Las pruebas funcionales precisan varias muestras, recogidas con intervalos de tiempo relacionados con un estímulo bioquímico, como una sobrecarga de glucosa en el examen de la tolerancia a la glucosa *per os* para el diagnóstico de la diabetes mellitus. Algunas magnitudes proporcionan una respuesta bien definida a una pregunta; otras son tan sólo una parte del rompecabezas diagnóstico.

Este texto describe cómo se interpretan los resultados de las mediciones bioquímicas, más que cómo se realizan dichas mediciones en el laboratorio.

Nota clínica

El laboratorio de bioquímica clínica desempeña sólo una parte en la valoración global y el manejo del paciente. Para algunos pacientes, las magnitudes bioquímicas pueden tener poca o ninguna participación en su diagnóstico o el tratamiento de su enfermedad. Para otros, se pueden necesitar muchas magnitudes bioquímicas antes de establecer un diagnóstico, y muchas mediciones repetidas para monitorizar el tratamiento durante un largo período de tiempo.

Los avances en la metodología analítica y en nuestra comprensión de la enfermedad siguen cambiando la lista de magnitudes bioquímicas a la vez que se evalúa el valor de nuevas magnitudes bioquímicas, por lo que una función importante de muchos departamentos es la investigación y el desarrollo.

PERSONAL DE LABORATORIO

Además de medir magnitudes bioquímicas, los laboratorios de bioquímica clínica también proporcionan un servicio de consulta. El laboratorio tiene entre sus miembros personal facultativo que está familiarizado con el significado clínico y los aspectos metrológicos de los procedimientos de medida, y que fácilmente dará consejos sobre la interpretación de los resultados. No hay que dudar en pedir su opinión, especialmente cuando el caso no es sencillo.

Laboratorio de bioquímica clínica

- Las magnitudes bioquímicas se emplean para el diagnóstico, la monitorización del tratamiento, el cribado y el pronóstico.
- Las magnitudes bioquímicas básicas se miden en cualquier laboratorio. Las magnitudes bioquímicas especiales pueden ser derivadas a departamentos más grandes. Todos los hospitales ofrecen magnitudes bioquímicas urgentes en el laboratorio de urgencias.
- El personal de laboratorio proporcionará fácilmente consejo, según su conocimiento y experiencia, sobre el uso del laboratorio de bioquímica, la selección más adecuada de las magnitudes y la interpretación de los resultados.

Material protegido por derechos de autor

EMPLEO DEL LABORATORIO

Cada medición de una magnitud bioquímica debería intentar responder a una pregunta que el clínico ha planteado acerca del paciente. Obtener las respuestas correctas puede parecer a menudo que está lleno de dificultades.

RECOGIDA DE LA MUESTRA

Para poder realizar las mediciones bioquímicas es necesario que el laboratorio disponga de la muestra correcta para la medición solicitada y de la información que permite que se realice la medición adecuada y que el resultado llegue al clínico responsable con el mínimo retraso posible. En la petición debería incluirse el mayor número de detalles posible para ayudar al personal del laboratorio y al clínico en la interpretación de los resultados. Esta información puede ser muy útil para evaluar la evolución de un paciente a lo largo de un período de tiempo o para considerar un diagnóstico. La identificación del paciente debe ser correcta y la petición debería incluir alguna indicación sobre la enfermedad sospechada. Las magnitudes solicitadas deberían estar claramente indicadas. Las peticiones tienen diferentes diseños. Convencionalmente, las peticiones de bioquímica clínica en algunos países de Europa son de color verde.

En las mediciones bioquímicas se emplean diversas muestras, que se recogen en la tabla 1. Sin embargo, la mayoría de las mediciones bioquímicas se realizan en el suero de sangre venosa o en la orina.

Muestras de sangre

Si la sangre se recoge en un tubo simple y se deja coagular, después de la centrifugación se obtiene una muestra de *suero* (fig. 1). Para muchas mediciones bioquímicas ésta será la muestra recomendada. En otros casos, especialmente cuando el componente (analito) en cuestión es inestable y hay que apresurarse para obtener una muestra que puede congelarse rápidamente, la sangre se recoge en un tubo que contiene el anticoagulante adecuado. Cuando se centrifuga, el sobrenadante se denomina *plasma* que es casi idéntico a la fracción sin células de la sangre, aunque también contiene el anticoagulante.

Muestras de orina

Los recipientes para las muestras de orina pueden contener un conservante para inhibir el crecimiento bacteriano o un ácido para estabilizar algunos metabolitos. Deben ser lo bastante grandes para recoger toda la orina excretada en 24 h. Las muestras aisladas de orina se recogen en recipientes universales pequeños.

Otros tipos de muestras

Para algunas mediciones, pueden necesitarse líquidos corporales o tejidos específicos. Habrá protocolos específicos para la manipulación y el transporte de estas muestras al laboratorio. Hay que consultar a cada laboratorio para pedirles consejo.

Muestras peligrosas

Todas las muestras de los pacientes con infecciones peligrosas deberían ser etiquetadas con un adhesivo amarillo en el que se leyese «muestra peligrosa». Una etiqueta similar debería colocarse en la petición. Lo que más preocupa al personal del laboratorio son el virus de la hepatitis B y el del sida, pero tanto los clínicos como el personal de bioquímica siempre deberían tratar *todas* las muestras como potencialmente peligrosas.

Tabla 1 Muestras empleadas para los exámenes bioquímicos

Sangre venosa, suero o plasma Sangre arterial Sangre capilar
Orina Heces
Líquido cefalorraquídeo
Esputo y saliva
Tejido y células
Aspirados, por ejemplo, líquido pleural, líquido ascítico, líquido sinovial, contenido intestinal (duodenal), seudoquiste pancreático
Cálculos urinarios

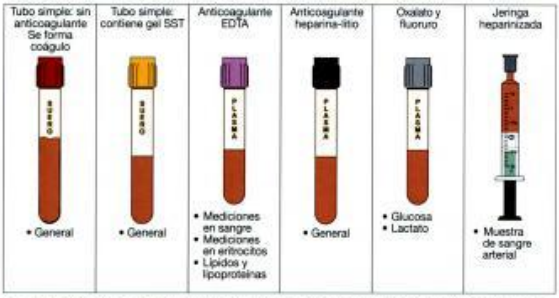


Fig. 1 **Tubos de muestras de sangre para magnitudes bioquímicas específicas.** Los tubos con tapones de colores diferentes son los tubos de vacío que se usan en el hospital y el laboratorio de los autores.

ERRORES EN LA OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Hay una serie de posibles errores que pueden contribuir al éxito o al fracaso del laboratorio para dar respuestas correctas a las preguntas de los clínicos. Algunos de estos problemas aparecen cuando un clínico obtiene primero las muestras del paciente.

- *Técnica de recogida de sangre.* Las dificultades para la extracción de la sangre pueden dar lugar a hemólisis con la consiguiente liberación de ion potasio y otros componentes de los eritrocitos. Los resultados de éstos estarán falsamente aumentados.
- *Estasis prolongada durante la venipuntura.* El agua del plasma difunde al espacio intersticial y la muestra que se obtenga de suero o de plasma estará concentrada. Las proteínas y los componentes unidos a las proteínas del plasma como el calcio o la tiroxina estarán falsamente elevados.
- *Muestra insuficiente.* Cada medición bioquímica precisa una determinada cantidad de muestra. Puede resultar imposible para el laboratorio medir cualquier magnitud solicitada en una muestra de pequeño volumen.
- *Errores en el tiempo.* La principal fuente de error en la medición de cualquier magnitud en una muestra de orina de 24 h se encuentra en la recogida de un volumen de orina correctamente delimitado en el tiempo.
- *Recipiente incorrecto para la muestra.* Para muchas mediciones bioquímicas, la sangre debe recogerse en un recipiente con anticoagulante y conservante. Por ejemplo, las muestras para medir la concentración de glucosa deberían recogerse en un frasco especial conteniendo fluoruro, que inhibe la glucólisis; además el tiempo necesario para llevar la muestra hasta el laboratorio puede afectar el resultado. Si una muestra se recoge en un frasco equivocado, nunca debería pasarse a otro tipo de tubo. Por ejemplo, la sangre que ha estado expuesta, aunque haya sido brevemente, a EDTA (un anticoagulante empleado en los recipientes para recoger muestras para medir la concentración de lípidos) tendrá una concentración de calcio marcadamente reducida, cercana a cero.
- *Lugar inadecuado de obtención de la muestra.* Las muestras de sangre no deberían obtenerse de un punto por abajo de una vía intravenosa. No se puede consentir que el laboratorio reciba una petición para la medición de la concentración de glu-

Material protegido por derechos de autor

cosa de una muestra que se ha extraído del mismo brazo en el que se está perfundiendo un suero glucosado al 5%. Generalmente los resultados son bioquímicamente increíbles, pero cabe la posibilidad de que se intervenga de acuerdo con ellos, con consecuencias desastrosas para el paciente.

- *Almacenamiento inadecuado de la muestra.* Una muestra de sangre guardada toda la noche antes de ser enviada al laboratorio tendrá unas concentraciones de ion potasio, fosfato y enzimas eritrocíticas, como la lactato-deshidrogenasa, falsamente altas, debido a su salida al líquido extracelular desde las células.

FRECUENCIA DE REPETICIÓN DE LAS MEDICIONES

Muchas mediciones bioquímicas se repiten a diferentes intervalos de tiempo. La frecuencia depende de la rapidez con la que pueden ocurrir cambios significativos y no deben solicitarse si un cambio numérico *no* influye en el tratamiento.

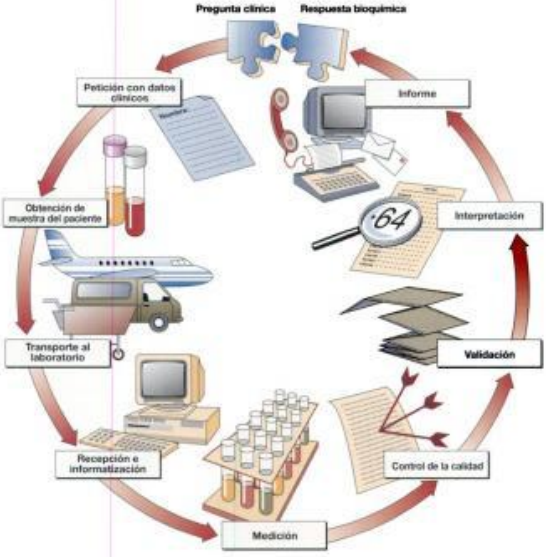


Fig. 2 **Diagrama del** circuito **del proceso de la bioquímica clínica.**

PETICIONES URGENTES

El principal motivo para solicitar una medición bioquímica de forma urgente es que el tratamiento inmediato dependa del resultado.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Cuando la petición y la muestra llegan a la recepción del laboratorio, se identifican con un único número de identificación o un código de barras. Los laboratorios clínicos grandes reciben por término medio miles de peticiones y muestras cada día y es importante que todas estén claramente identificadas y que no se mezclen nunca. Las muestras se procesan en el laboratorio como se muestra en la figura 2. Todos los procedimientos de medida son sometidos a control de la calidad y el laboratorio procura su fiabilidad.

Cuando se dispone de los resultados, se validan y se emite un informe de laboratorio clínico. Los informes acumulativos permiten al clínico observar con una mirada los resultados de las mediciones más recientes y compararlos con los obtenidos previamente, lo que supone una gran ayuda para el seguimiento del tratamiento.

MAGNITUDES BIOQUÍMICAS INNECESARIAS

Puede que no existan reglas definidas sobre la pertinencia de una magnitud bioquímica debido a la enorme variedad de circunstancias clínicas que pueden aparecer. Los clínicos deberían recordar siempre que al solicitar una magnitud bioquímica, de hecho deberían preguntar al laboratorio si dicha solicitud es adecuada. De lo contrario, el clínico y el laboratorio pueden estar llevando a cabo un trabajo innecesario, con escasos beneficios para el paciente.

Caso clínico 1

Se obtuvo una muestra de sangre de una mujer de 65 años de edad para medir la concentración de ion potasio en el suero, ya que había estado recibiendo diuréticos tiazídicos durante un tiempo. El médico de cabecera dejó la muestra en su coche y la dejó en el laboratorio a la mañana siguiente, de camino hacia su consulta. Inmediatamente después de medir la magnitud, el bioquímico clínico telefoneó al médico de cabecera. ¿Por qué?

Nota clínica

La bioquímica clínica es solamente una rama de las ciencias de laboratorio clínico. Se pueden solicitar muestras para hematología, microbiología, virología, inmunología y anatomía patológica, y todas requieren

Empleo del laboratorio clínico

- Cada petición de una magnitud bioquímica debería plantearse como una pregunta sobre el paciente; cada resultado bioquímico como una respuesta.
- Las peticiones y las muestras deben rotularse y etiquetarse correctamente para asegurar que los resultados se podrán comunicar rápidamente al clínico.
- Muchas magnitudes bioquímicas se miden en el suero, el sobrenadante obtenido a partir de la centrifugación de la sangre coagulada recogida en un tubo simple. Otras precisan plasma, el sobrenadante obtenido cuando se evita que la sangre coagule mediante un anticoagulante.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

INFORME DE LABORATORIO CLÍNICO

Generar aquello que puede parecer simplemente un conjunto de números en hojas de papel puede suponer un considerable esfuerzo y un gasto elevado. Comprender lo que significan estos números es de vital importancia para establecer un diagnóstico correcto o decidir si hay que cambiar el tratamiento del paciente.

CÓMO SE EXPRESAN LOS RESULTADOS BIOQUÍMICOS

La mayoría de los resultados bioquímicos pertenecen a escalas de razón (datos cuantitativos), aunque otros pertenecen a escalas nominales (datos cualitativos) o a escalas ordinales (datos semicuantitativos) como los que se obtienen con los procedimientos sencillos utilizados para detectar la presencia de glucosa en la orina fuera del laboratorio. Muchos procedimientos miden una magnitud en un pequeño volumen de la muestra, ya sea sangre, plasma, suero, orina o algunos otros líquidos o tejidos. Los resultados de la medición suelen expresarse en unidades de concentración de sustancia. Un mol de cualquier entidad molecular siempre contiene 6×10^{23} moléculas. Describir cuánto existe de una entidad molecular en moles indica cuántas moléculas hay de ella. Las unidades de concentración de sustancia se pueden convertir en unidades de concentración de masa; un mol es el peso molecular de la entidad molecular en gramos.

Los resultados se dan, generalmente, en términos de número de moles en un litro (mol/L) (tabla 1).

El concepto de concentración se ilustra en la figura 1. La concentración de sustancia de cualquier entidad molecular en un compartimento corporal es una razón: la cantidad de la sustancia disuelta en un volumen determinado. Los cambios en la concentración de sustancia se pueden producir por dos motivos:

- La cantidad de sustancia puede aumentar o disminuir.
- El volumen de líquido en el que está disuelta la entidad molecular puede cambiar de la misma forma.

Las enzimas no suelen expresarse en concentración de sustancia sino en concentración catalítica.

Tabla 1 Unidades de cantidad de sustancia

Mol	Abreviatura	Definición
Milimol	mmol	$\times 10^{-3}$ de un mol
Micromol	µmol	$\times 10^{-6}$
Nanomol	nmol	$\times 10^{-9}$
Picomol	pmol	$\times 10^{-12}$
Femtomol	fmol	$\times 10^{-15}$

Las magnitudes enzimáticas se miden de forma que la concentración catalítica medida es directamente proporcional a la cantidad de sustancia de la enzima presente. Algunas mediciones de magnitudes hormonales se expresan en concentración de sustancia arbitraria en comparación con materiales de referencia con valores asignados convencionalmente. Las magnitudes bioquímicas relacionadas con moléculas grandes como las proteínas se expresan en concentración de masa. Los resultados de las presiones parciales de los gases sanguíneos (pCO_2 y pO_2) se expresan en kilopascales (kPa).

VARIACIÓN EN LOS RESULTADOS

Los valores de las magnitudes bioquímicas varían por dos motivos. Hay una variación metrológica y también una variación biológica.

Características metrológicas en el laboratorio

Hay una serie de términos que describen las características metrológicas de los resultados bioquímicos. Éstos son los siguientes:

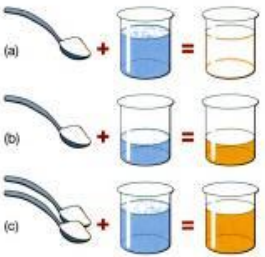


Fig. 1 **Comprender las concentraciones.** La concentración depende siempre de dos factores: la cantidad de soluto y la cantidad de disolvente. La concentración de la solución de azúcar en el vaso se puede aumentar en 1 cucharada/vaso **(a)** o 2 cucharadas/vaso, disminuyendo el volumen de disolvente **(b)** o aumentando la cantidad de soluto **(c)**.

- Precisión y exactitud.
- Sensibilidad y especificidad.
- Garantía de la calidad.
- Intervalos de referencia.

Precisión y exactitud

La precisión es la reproductibilidad de un método analítico. La exactitud define que tan cerca está el valor determinado del valor real. Una buena analogía es la de una diana. La figura 2 muestra la dispersión de resultados que podría obtener alguien con poca habilidad, en comparación con alguien con buena precisión cuyos resultados están agrupados y cercanos. Aunque los resultados estén cercanos, puede que no estén situados en el centro de la diana. Por tanto, la exactitud es escasa, como si el «punto de mira» estuviera desviado. El objetivo de cualquier método bioquímico es que tenga buena precisión y exactitud.

Límite de detección y especificidad metrológica

El límite de detección* de un procedimiento de medida informa del valor más pequeño de la magnitud que puede medir dicho procedimiento. A medida que se desarrollan métodos nuevos, pueden ofrecer mejores límites de detección que pueden ayudar a la discriminación entre los resultados fisiológicos y los de pacientes en los que se sospecha la enfermedad. La especificidad metrológica de un procedimiento de medida se refiere a lo bueno que es para discriminar entre la magnitud solicitada y las magnitudes que pueden interferir.

Control de la calidad

Todos los laboratorios se esmeran para asegurar que los procedimientos que se emplean siguen produciendo resultados fiables. El personal del laboratorio controla la medición de las magnitudes bioquímicas empleando materiales de control para confirmar que el procedimiento de medida se está aplicando de forma correcta con las muestras de los pacientes. Éstos son controles de la calidad internos que se analizan cada día o cada vez que se aplica el procedimiento de medida. Los valores esperados se conocen y los resultados reales obtenidos se comparan con valores previos para verificar su

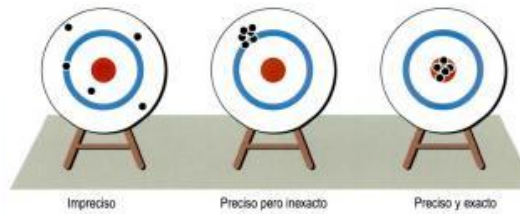


Fig. 2 **Precisión y exactitud.**

obtención. En los programas de evaluación externa de la calidad, se distribuyen muestras idénticas a los laboratorios; después se comparan los resultados. De esta forma, se evalúan los procedimientos de medida del propio laboratorio.

Intervalos de referencia

La variabilidad metrológica suele ser menor que la variabilidad biológica. Los resultados de las magnitudes bioquímicas suelen compararse con un intervalo de referencia que se considera que representa el estado de salud (fig. 3). La mayoría de los intervalos de referencia se escoge de forma arbitraria para incluir el 95% de los valores que se encuentran en voluntarios sanos y por eso, por definición, el 5% de la población tendrá un resultado por fuera del intervalo de referencia. En la práctica no hay límites exactos que separen la población enferma de la sana; sin embargo, cuanto más alejado está un resultado de los límites del intervalo, más probable es que corresponda a una enfermedad. En algunas situaciones es útil definir unos valores discriminantes o «límites de actuación», a partir de los cuales se debería llevar a cabo una intervención adecuada en respuesta a un resultado bioquímico.

Suele existir un grado de solapamiento entre el estado de enfermedad y el de salud (fig. 4). Un paciente con un resultado fuera del intervalo de referencia en el que no se encuentran signos de enfermedad es un *falso positivo*. Un paciente que presenta la enfermedad, pero con un resultado dentro del intervalo de referencia es un *falso negativo*.

Factores biológicos que afectan la interpretación de los resultados

La discriminación entre resultados «normales» y «anormales» está afectada por diversos factores fisiológicos que deben tenerse en cuenta cuando se interpretan y se dan los resultados.

Éstos son los siguientes:

- *Sexo del paciente*. Los intervalos de referencia para algunas magnitudes como la concentración de creatininio en el suero son diferentes para hombres y para mujeres.
- *Edad del paciente*. Puede haber diferentes intervalos de referencia para neonatos, niños, adultos y ancianos.
- *Efecto de la dieta*. La muestra puede ser inadecuada si se obtiene cuando el paciente está en ayunas o después de comer.
- *Hora de recogida de la muestra*. Puede haber variaciones durante el día y la noche.
- *Estrés y ansiedad*. Pueden afectar la sustancia que interesa.
- *Posición del paciente*. La redistribución de líquido puede alterar el resultado.
- *Efectos del ejercicio*. El ejercicio extremo puede liberar enzimas de los tejidos.
- *Historia clínica*. Una infección o una lesión tisular puede alterar los valores de las magnitudes bioquímicas independientemente del proceso patológico que se está investigando.
- *Embarazo*. Altera algunos intervalos de referencia.

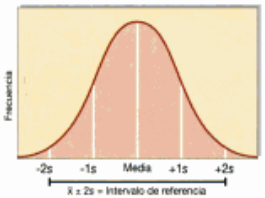


Fig. 3 **Intervalo de referencia en una población sana que sigue una distribución de Laplace-Gauss.**

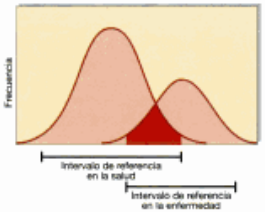


Fig. 4 **Superposición de resultados bioquímicos en la salud y la enfermedad.**

- *Ciclo menstrual*. Las magnitudes hormonales variarán durante el ciclo menstrual.
- *Historia farmacológica*. Los fármacos pueden tener efectos específicos sobre la concentración de algunos componentes del plasma.

Otros factores

Cuando ya se han impreso los números sobre el informe, todavía deben ser interpretados a la luz de una multitud de variables. Las variaciones metrológicas y biológicas ya han sido consideradas. Otros factores se refieren al paciente. El clínico puede referirse al paciente o a los datos clínicos, mientras que el bioquímico sólo puede consultar la información que consta en la petición. La acumulación de resultados bioquímicos suele ser útil en el tratamiento de los pacientes.

El clínico puede plantear las siguientes preguntas al recibir el informe bioquímico:

- «¿Encaja el resultado en lo que yo esperaba de acuerdo con la exploración física y la historia del paciente?»
- «Si el resultado no es el que yo esperaba, ¿puedo explicar la discrepancia?»
- «¿Cómo puede cambiar el resultado mi diagnóstico o la forma en que estoy tratando al paciente?»
- «¿Qué debería hacer ahora?»

Lo que se haga como respuesta a un informe bioquímico queda al juicio clínico del médico. Existe una frase que dice que los médicos deberían «tratar siempre al paciente, no al resultado del laboratorio». El resto de este texto trata del estudio bioquímico de los pacientes y de la interpretación de los resultados obtenidos.

Nota clínica

Es importante comprender que un resultado «anormal» no siempre indica la existencia de una enfermedad, ni un resultado «normal» la descarta. Hay que tener cuidado con reaccionar de forma excesiva ante un resultado «ligeramente anormal» en una persona que, por otro lado, está sana.

Caso clínico 2

En el curso clínico de un hombre de 35 años de edad que estaba siendo preparado para una apendicectomía se registró una concentración de ion potasio en el suero de 45 mmol/L. El conjunto de los resultados de las concentraciones de electrólitos había sido comunicado por teléfono desde el laboratorio. El cirujano no se preocupó, aunque comprobó los resultados por sí mismo en el terminal de la sala. ¿Por qué?

Comentario en la página 152.

Interpretación de los resultados

- Los resultados bioquímicos suelen provenir de la medición de concentraciones. Las concentraciones cambian si la cantidad de sustancia cambia, o si cambia el volumen de la solución.
- La variabilidad de los resultados se debe tanto a factores metrológicos como biológicos.
- El intervalo de referencia proporcionado con la magnitud es solamente una guía sobre la probabilidad que los resultados sean estadísticamente «normales» o «anormales».
- Se pueden aplicar diferentes intervalos de referencia dependiendo de la edad o el sexo del paciente.
- Los cambios secuenciales que se observan en los informes acumulativos cuando se sitúan en el contexto clínico son tan importantes como el valor absoluto del resultado.
- Si un resultado no está de acuerdo con lo que se esperaba para el paciente el hallazgo debería comentarse con la oficina de información del laboratorio y es recomendable repetir la medición.

Material protegido por derechos de autor

EXÁMENES BIOQUÍMICOS JUNTO AL PACIENTE

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos para medir algunas magnitudes bioquímicas han pasado a ser tan seguros y sencillos de usar que las mediciones se pueden llevar a cabo junto al paciente –en la cabecera del enfermo, en la consulta, en el despacho, en el domicilio o incluso ¡en el comercio! La comodidad y el deseo de conocer los resultados rápidamente, así como las previsiones de beneficios comerciales por parte de los fabricantes de los instrumentos y equipos de reactivos, han sido los principales estímulos para estos avances. La experiencia ha mostrado que las personas motivadas, por ejemplo, los diabéticos, suelen realizar las mediciones tan bien como los profesionales más altamente cualificados.

La disponibilidad inmediata de los resultados puede permitir que se instaure de forma rápida el tratamiento más adecuado. Se pueden aliviar los temores de los pacientes. Sin embargo, es importante comprobar que la persona que realiza una medición bioquímica conoce las limitaciones de cualquier procedimiento de medida y el significado de los resultados para evitar una intervención inadecuada o una ansiedad innecesaria.

MAGNITUDES BIOQUÍMICAS MEDIDAS JUNTO AL PACIENTE

La tabla 1 muestra lo que se puede medir en una muestra de sangre fuera de un laboratorio clínico. El examen bioquímico más frecuente fuera del laboratorio clínico es la medición de la concentración de glucosa, en una muestra obtenida por punción de un dedo, en el domicilio del paciente o en el centro sanitario. Los pacientes diabéticos que necesitan controlar su concentración de glucosa en sangre de forma regular pueden hacerlo en casa o en el trabajo mediante la utilización de uno de los muchos instrumentos de bolsillo que existen en el mercado.

La figura 1 muestra un analizador de sobremesa portátil. Este aparato se puede emplear para monitorizar la concentración de glucosa y de colesterol del paciente y suele emplearse en muchas consultas extrahospitalarias y centros de detección.

En la tabla 2 se recoge una lista de los componentes de la orina cuya concentración puede ser medida fuera del laboratorio. Muchos se miden cómodamente, de forma semicuantitativa, empleando tiras reactivas que se introducen brevemente en una muestra de orina fresca. El resto de la orina se desecha y el resultado se obtiene después de un tiempo específico mediante la comparación de un cambio de color con un código situado en un lado del frasco de las tiras reactivas. La información que se obtiene con estas pruebas tiene un valor variable para quien la realiza, ya sea paciente o médico.

Las mediciones bioquímicas que se hacen con mayor frecuencia lejos del laboratorio se pueden clasificar de la siguiente forma:

A. *Mediciones bioquímicas realizadas en consultas médicas o de enfermería.* Claramente, éstas proporcionan una información válida y permiten al médico tranquilizar al paciente o a su familia, o poner en marcha nuevos estudios o indicar un tratamiento.
B. *Mediciones bioquímicas realizadas en el domicilio, un comercio o la consulta médica.* Pueden proporcionar una información válida cuando se emplean de forma correcta y adecuada.
C. *Mediciones de la concentración de etanol.* Se emplean a veces para valorar la capacidad para conducir. En la práctica clínica las mediciones de concentración de etanol deben interpretarse con cuidado. En caso de accidente o urgencia, hay que ser extremadamente cuidadoso antes de atribuir completamente la confusión que presenta un paciente con un traumatismo craneal a los efectos del etanol, un signo que suele complicar el cuadro clínico en estos pacientes.

Tabla 1 **Componentes sanguíneos cuya concentración, u otro tipo de magnitud, puede medirse junto al paciente**

Componente	Empleada cuando se estudia	
Gases sanguíneos	Equilibrio ácido-básico	
Glucosa	Diabetes mellitus	
Urea	Enfermedad renal	
Creatinina	Enfermedad renal	
Bilirrubina	Ictericia neonatal	A*
Fármacos terapéuticos	Cumplimiento del tratamiento o toxicidad	
Salicilato	Detección de intoxicación	
Paracetamol	Detección de intoxicación	
Glucosa	Control diabético	B*
Colesterol	Riesgo de cardiopatía coronaria	
Etanol	Capacidad para conducir/confusión, coma	C*

Tabla 2 **Componentes urinarios cuya concentración, u otro tipo de magnitud, puede medirse junto al paciente**

Componente	Empleada cuando se estudia	
Meticetona	Cetoacidosis diabética	
Proteína	Enfermedad renal	
Eritrocitos /hemoglobina	Enfermedad renal	
Bilirrubina	Enfermedad hepática e ictericia	A*
Urobilinógeno	Ictericia/hemólisis	
Ion hidrógeno (pH)	Acidosis tubular renal	
Glucosa	Diabetes mellitus	B*
Coriogonadotropina	Embarazo	

* *Véase texto*

METODOLOGÍA DE LOS EXÁMENES BIOQUÍMICOS JUNTO AL PACIENTE

Una característica de muchos exámenes bioquímicos junto al paciente es que su simplicidad disfraza el uso de una metodología sofisticada. El examen bioquímico de embarazo para realizar en el domicilio supone una aplicación elegante de la tecnología de anticuerpos monoclonales para detectar la coriogonadotropina que es producida por el embrión en desarrollo (fig. 2). El procedimiento es sencillo de realizar; se colocan algunas gotas de orina en la ventana para la muestra y el resultado se observa en 5 min. La adición de la orina solubiliza un anticuerpo monoclonal contra la coriogonadotropina que se une de forma covalente a finas partículas azules. Un segundo anticuerpo monoclonal, específico para otra región de la molécula de coriogonadotropina, está firmemente unido a una línea en la ventana de resultado. Si existe coriogonadotropina en la muestra, se une al primer anticuerpo,

Fig. 1 **Un analizador de sobremesa portátil. (Cortesía de Roche Diagnostics.)**

Material protegido por derechos de autor

formando un complejo partícula azul-anticuerpo-coriogonadotropina. A medida que la orina difunde por la banda reactiva, la coriogonadotropina presente se une al segundo anticuerpo y esto concentra el complejo de partículas azules en una línea: resultado positivo, siempre y cuando la concentración de coriogonadotropina sea superior a un valor crítico determinado. Un tercer anticuerpo reconoce la región constante del primer anticuerpo y se une a su exceso, lo que da lugar a un control que muestra que se ha añadido suficiente orina a la tira reactiva, la forma más probable de error.

PROBLEMAS GENERALES

Las ventajas obvias en términos de ahorro de tiempo y comodidad para el paciente y el clínico deben sopesarse en cuanto a una serie de posibles problemas en el uso de los exámenes junto al paciente. Éstos son:

- *Coste*. Muchos de estos exámenes son alternativas caras a los procedimientos tradicionales empleados en el laboratorio. Este gasto adicional puede justificarse, por ejemplo, por la comodidad o la rapidez para obtener el resultado.
- *Responsabilidad*. La persona que lleva a cabo el examen bioquímico junto al paciente (el operario) debe asumir una serie de responsabilidades que normalmente irían a cargo del personal del laboratorio. Es la responsabilidad de realizar el procedimiento correctamente y proporcionar una respuesta que sea apropiada, precisa y significativa. El operario debe registrar el resultado, de forma que los demás sean capaces de encontrarlo (p. ej., en la historia clínica del paciente), e interpretar el resultado en su contexto clínico.

PROBLEMAS METROLÓGICOS

Muchos problemas bajo este título tendrán poco que ver con la técnica en que se base el procedimiento de medida y se deberán a errores del operario. Los procedimientos de medida diseñados para ser empleados junto al paciente son seguros, pero no a prueba de todo. La mayoría de los operarios no serán técnicos de laboratorio entrenados sino pacientes, enfermeras o clínicos. Si un procedimiento de medida debe aplicarse correctamente estas personas deben ser entrenadas en su uso. Para ello puede bastar con la lectura de una sencilla serie de instrucciones (p. ej., un examen bioquímico de embarazo doméstico) o asistir a unas breves sesiones de entrenamiento (p. ej., las mediciones relacionadas con los gases en sangre). Los errores de medida que se producen con mayor frecuencia se deben a la ausencia de:

- Calibración del instrumento.
- Limpieza del instrumento.
- Materiales con control de la calidad.
- Almacenamiento de reactivos en condiciones adecuadas.

Todos estos problemas se pueden solucionar fácilmente si se siguen cuidadosamente las instrucciones. Puede ser necesario el mantenimiento regular del equipo y la simple realización de sencillos controles de la calidad. Siempre debería ser posible organizar controles de la calidad sencillos y cruzados con el laboratorio de bioquímica clínica.

PROBLEMAS DE INTERPRETACIÓN

Incluso cuando se obtienen resultados correctos desde el punto de vista metrológico, hay otros problemas que deben ser superados antes que se pueda considerar que la medición ha sido un éxito. Debe tenerse en cuenta la adecuación general del procedimiento de medida. Si se lleva a cabo una medición en una persona de edad o sexo inapropiado o en un momento del día o del mes equivocado, el resultado puede carecer de sentido clínicamente. De la misma forma, cuando se interpretan los resultados debe tenerse en cuenta la naturaleza de la muestra recogida para la medición. Cuando los resultados parecen contradecirse con la situación clínica, debería considerarse la interferencia de los contaminantes (p. ej., detergentes en los contenedores de orina) y la reactividad cruzada con más de una sustancia (p. ej., hemoglobina y mioglobina).

Cualquier examen bioquímico tiene en cuenta todos estos posibles problemas. Sin embargo, en el caso de los exámenes bioquímicos junto al paciente, la interpretación correcta de los resultados no es responsabilidad del laboratorio sino del operario.

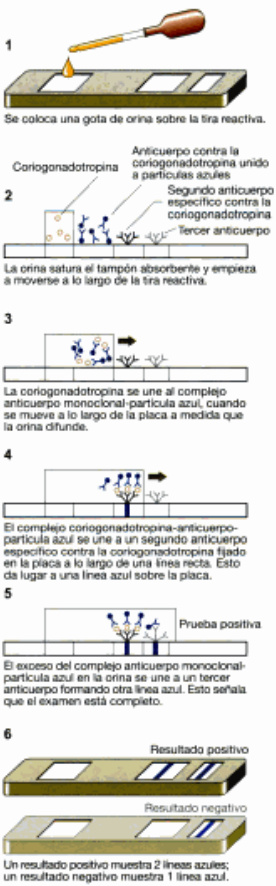

1
Se coloca una gota de orina sobre la tira reactiva.
Coriogonadotropina
Anticuerpo contra la coriogonadotropina unido a partículas azules
2
Segundo anticuerpo específico contra la coriogonadotropina
Tercer anticuerpo
La orina satura el tampón absorbente y empieza a moverse a lo largo de la tira reactiva.
3
La coriogonadotropina se une al complejo anticuerpo monoclonal-partícula azul, cuando se mueve a lo largo de la placa a medida que la orina difunde.
4
El complejo coriogonadotropina-anticuerpo-partícula azul se une a un segundo anticuerpo específico contra la coriogonadotropina fijado en la placa a lo largo de una línea recta. Esto da lugar a una línea azul sobre la placa.
5
Prueba positiva
El exceso del complejo anticuerpo monoclonal-partícula azul en la orina se une a un tercer anticuerpo formando otra línea azul. Esto señala que el examen está completo.
6
Resultado positivo
Resultado negativo
Un resultado positivo muestra 2 líneas azules; un resultado negativo muestra 1 línea azul.

Fig. 2 **Cómo funciona un examen bioquímico de embarazo.**

FUTURO

No hay duda que en el futuro muchas de las mediciones de magnitudes bioquímicas actualmente realizadas en el laboratorio serán posibles fuera de él. Sin embargo, es probable que exista debate sobre los costes y la utilidad clínica de dichas mediciones.

Caso clínico 3

En una fiesta popular, un grupo local de ayuda fue reclutado para realizar algunos exámenes bioquímicos junto al paciente. Se encontró que un niño de 11 años de edad tenía una concentración glucosa en la sangre de 14,4 mmol/L. Su familia estaba preocupada, y una hora más tarde su primo, un diabético diagnosticado recientemente, confirmó la hiperglucemia con su aparato de control domiciliario, y encontró una concentración de glucosa de +++ (escala ordinal).

- ¿Cuál es el significado de estos hallazgos?

Comentario en la página 152.

Exámenes bioquímicos junto al paciente

- Muchos exámenes bioquímicos se realizan fuera del ámbito del laboratorio clínico, por conveniencia del paciente y del clínico.
- Aunque son aparentemente sencillos, estos exámenes pueden dar lugar a resultados erróneos a causa de errores de la persona que los realiza.
- Es importante que se disponga fácilmente de consejo para interpretar este resultado en el contexto clínico.

Material protegido por derechos de autor

INTERVALOS DE REFERENCIA

La siguiente relación incluye los intervalos de referencia para todas las magnitudes en el laboratorio de bioquímica clínica, y pretende servir de **guía sólo** para responder a los casos y ejemplos de este texto. Estos intervalos de referencia son los que se utilizan en el *Institute of Biochemistry, Royal Infirmary*, Glasgow. Cada laboratorio de bioquímica clínica dispondrá de intervalos de referencia de las magnitudes bioquímicas que ofrece. *En la práctica, siempre deben usarse los intervalos de referencia del laboratorio que realiza la medición. Éstos estarán impresos en el informe de laboratorio clínico o estarán fácilmente disponibles en el laboratorio.*

BIOQUÍMICA BÁSICA

Urea y perfil electrolítico en el plasma

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatinina]
mmol/L					µmol/L
135-145	3,4-4,9	95-105	21-28	2,5-8,0	40-130

Gasometría y pH-metría arterial

pH	pCO_2 kPa	[HCO_3^-] mmol/L	pO_2 kPa
7,35-7,45	4,4-5,6	21-28	12-15

Magnitudes bioquímicas hepáticas (en el plasma)

[Bilirrubina]	[Aspartato-aminotransferasa]	[Alanina-aminotransferasa]	[Fosfatasa alcalina]
µmol/L			µkat/L
3-22	0,20-0,80	0,05-0,92	1,3-4,7

Magnitudes bioquímicas relacionadas con el calcio (en el plasma)

[Calcio(II)]	[Fosfato] mmol/L	[Albúmina] g/L	[Calcio(II)] «corregido» mmol/L
2,2-2,6	0,7-1,4	40-52	2,2-2,6

Relación alfabética de intervalos de referencia

Todos los intervalos de referencia incluidos se refieren a concentraciones en el suero o en el plasma en adultos, a no ser que se indique lo contrario.

Alanina-aminotransferasa	0,05-0,92 µkat/L
Albúmina	40-52 g/L
α-Amilasa	1,2-5,0 µkat/L
Aspartato-aminotransferasa	0,20-0,80 µkat/L
Bilirrubina	3-22 µmol/L
Calcio(II) «corregido»	2,2-2,6 mmol/L
Cloruro	95-105 mmol/L
Colesterol (plasma)[1]	debería ser < 6,5 mmol/L
Cortisol	280-720 nmol/L
	(7:00-9:00 h)
	60-340 nmol/L
	21:00-24:00 h)
Creatina-cinasa	< 2,50 µkat/L
Creatinina	40-130 µmol/L
Creatinina (orina)	9-18 mmol/24 h
Depuración de creatinina	80-130 mL/min
Digoxina	0,7-2,5 nmol/L
Estradiol-17β	200-1500 pmol/L (mujer)
Ferritina	15-300 µg/L
Folitropina	3-13 U/L fase folicular
	9-18 U/L mitad del ciclo
	1-10 U/L fase lutеínica
	1-12 U/L hombre adulto
Fosfatasa alcalina	80-280 U/L
Fosfato	0,7-1,4 mmol/L
γ-Glutamiltransferasa	0,60 µkat/L
Glucosa	4,0-5,5 mmol/L
Hidrogenocarbonato	21-28 mmol/L
Hierro	18-45 µmol/L (hombres)
	14-32 µmol/L (mujeres)
Ion potasio	3,4-4,9 mmol/L
Ion potasio (orina)[3]	40-90 mmol/24 h
Ion sodio	135-145 mmol/L
Ion sodio (orina)[3]	130-250 mmol/24 h
Lactato-deshidrogenasa	4,2-8,8 µkat/L
Lutropina	2-15 U/L fase folicular
	22-90 U/L mitad del ciclo
	1-19 U/L fase lutеínica
	2-12 U/L hombre adulto
Magnesio(II)	0,7-1,0 mmol/L
Osmolaridad	275-295 mmol/kg
Osmolaridad (orina)	hasta 1400 mmol/kg
Progesterona	> 20 nmol/L, confirma ovulación
Prolactina	60-500 m int.u./L (mujeres)
	60-360 m int.u./L (hombres)
Proteína	62-82 g/L
Salicilatos[2]	hasta 2,5 mmol/L
Somatotropina	< 10 m int.u./L
Testosterona	1,2-3,2 nmol/L (mujeres)
	11-36 nmol/L (hombres)
Tirotropina	0,35-0,5 m int.u./L (adultos)
	< 25 m int.u./L (niños < 15 días)
Tiroxina	55-144 nmol/L
Triglicérido, en ayunas[1]	debería ser < 2,5 mmol/L
Urea	2,5-8,0 mmol/L

Notas

[1]Es preferible considerar valores discriminantes más que intervalos de referencia para los análisis de los lípidos. Hay que considerar una intervención en las personas con concentraciones situadas fuera de estos límites.

[2]El intervalo de referencia que se da es un intervalo terapéutico, es decir, un intervalo de la concentración plasmática estable del fármaco que se consigue no antes de las 6 h después de la última dosis oral, lo que producirá un efecto terapéutico deseable sin signos y síntomas de toxicidad.

[3]El intervalo urinario electrolítico se da sólo como una guía. En condiciones fisiológicas son posibles intervalos amplios de las concentraciones urinarias de ion sodio y de ion potasio, dependiendo de la ingesta.

Material protegido por derechos de autor

EQUILIBRIO DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS: conceptos y vocabulario

INTRODUCCIÓN

El equilibrio de líquidos y electrólitos es clave para el tratamiento de cualquier paciente que esté gravemente enfermo. La medición de la concentración de ion sodio, ion potasio, cloruro, urea y creatinina en el plasma, incluyendo algunos laboratorios la medición de la concentración de hidrogenocarbonato, es el perfil bioquímico solicitado con mayor frecuencia y proporciona una gran cantidad de información sobre el estado hidroelectrolítico del paciente y su función renal. En la figura 1 se muestra un informe de laboratorio típico.

¿Cómo deberían interpretarse estos resultados? Pese a que estos resultados representan las concentraciones de algunos de los principales componentes del plasma, sólo pueden valorarse si se dispone de información clínica sobre el paciente. El clínico necesita saber si el paciente ha perdido líquido o si tiene una sobrecarga. Esta información sólo puede obtenerse si se realiza una historia cuidadosa y se lleva a cabo la exploración física.

BIOCHEMISTRY DEPARTMENT — GLASGOW ROYAL INFIRMARY

Name SMITH WILLIAM Sex M Age 31/ 7/25 Hospital GRI Ward 61UCN

Address INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY Consultant SHEPHERD Received 12/10 1222 Hospital Number 246819 H Accession Number 345566 E

Clinical Information C.R.F.

Date	Time	Sodium 136–146 mmol/l	Potassium 3.5–5.3 mmol/l	Chloride 99–107 mmol/l	Urea 2.5–7.5 mmol/l	Creatinine 44–91 µmol/l	Creatinine Clearance 97–137 ml/min/1.73m²	Urine Osmolality 50–1200 mmol/kg	Glucose 3.5–5.5 mmol/l	Amylase 75–300 U/l	Comments
4/10	1130	132	4.2	100	17	36.7	541				
5/10	0900	135	4.4	99	19	32.1	672			453	
6/10	1545	134	3.3	98	21	38.0	580				
7/10	0900	136	4.2	104	18	33.8	534		6.5		
8/10	0904	150	4.1	106	15	36.4	560		6.0		
9/10	0955	135	4.0	101	19	37.2	550				
10/10	1010	152	4.5	106	18	35.9	574				
12/10	1222	152	4.6	101	18	36.9	600				

COMMENT ISSUED AT 161201S2 ON 15/10

Note: Reference values given are for general guidance, are not differentiated by age and sex, and are not suitable for publication.

Fig. 1 **Un informe de laboratorio acumulativo que muestra los resultados de las concentraciones de electrólitos en el plasma en un paciente con insuficiencia renal crónica.**

COMPARTIMENTOS DEL LÍQUIDO CORPORAL

El principal componente del cuerpo es el agua. Una persona «media», con una masa corporal de 70 kg, tiene unos 42 L de agua en total. El compartimento de líquido intracelular es el volumen que hay en el interior de las células (unos 28 L) y el compartimento de líquido extracelular es el volumen de líquido que se encuentra fuera de las células (unos 14 L). A su vez, el líquido extracelular se puede subdividir en plasma (unos 3,5 L) y líquido intersticial (unos 10,5 L).

Una forma esquemática de representar el equilibrio de líquido es un modelo de depósito de agua que tiene una partición y una entrada, y una salida (fig. 2). El suministro de entrada representa el líquido que se toma por vía oral o que entra por perfusión intravenosa, mientras que la salida es normalmente el tracto urinario, aunque por la superficie de evaporación se producen pérdidas insensibles.

Fig. 2 **Modelo del depósito de agua de los compartimentos del líquido corporal.**

La pérdida selectiva de líquido de cada uno de estos compartimentos da lugar a distintos signos y síntomas. La pérdida de líquido intracelular, por ejemplo, causa disfunción celular que suele manifestarse como letargia, confusión y coma. La pérdida de sangre, un líquido extracelular, produce colapso circulatorio, fracaso renal y choque. La pérdida de agua corporal total probablemente dará lugar a efectos similares. Sin embargo, los signos de disminución de líquido no se observan al principio hasta que la pérdida de agua, aunque sustancial, se distribuye entre ambos compartimentos, el líquido intracelular y el líquido extracelular.

El modelo del depósito de agua ilustra los volúmenes relativos de cada uno de estos compartimentos y puede emplearse para ayudar a visualizar algunos de los trastornos clínicos del equilibrio del líquido y los electrólitos. Es importante comprender que la medición del *volumen* de los compartimentos corporales de líquido no es una responsabilidad del laboratorio de bioquímica. El estado de hidratación del paciente, es decir, el volumen de los compartimentos corporales de líquido, se estima según datos clínicos. El término *deshidratación* significa simplemente que ha ocurrido una pérdida de líquido de los compartimentos corporales. La hiperhidratación se produce cuando se acumula líquido en los compartimentos corporales. La figura 3 ilustra la deshidratación y la hiperhidratación en referencia al modelo del depósito de agua. Cuando se interpretan los resultados de las concentraciones de electrólitos, puede ser útil construir el «cuadro del bioquímico» para observar qué está alterado en el equilibrio del líquido del paciente y qué debe hacerse para corregirlo. Los signos principales de alteraciones de la hidratación se muestran en la tabla 1. Las valoraciones clínicas de la turgencia cutánea, la tensión de los globos oculares y las membranas mucosas no siempre están disponibles. La edad afecta la elasticidad de la piel y las membranas mucosas orales pueden aparecer secas en pacientes que respiran por la boca.

ELECTRÓLITOS

Los electrólitos son iones cargados positiva o negativamente que están disueltos en todos los líquidos corporales. El ion sodio (Na^+) es el principal catión extracelular y el ion potasio (K^+) es el principal catión intracelular. Dentro de las células los principales aniones son las proteínas y el fosfato, mientras que en el líquido extracelular predominan el cloruro (Cl^-) y el hidrogenocarbonato (HCO_3^-).

Tabla 1 **Los principales signos clínicos de trastornos graves de la hidratación**

Signo	Deshidratación	Hiperhidratación
Pulso	Aumentado	Normal
Presión arterial	Disminuida	Normal o aumentada
Turgencia de la piel	Disminuida	Aumentada
Globos oculares	Blandos/ hundidos	Normales
Membranas mucosas	Secas	Normales
Diuresis	Disminuida	Puede ser normal o disminuida
Conciencia	Disminuida	Disminuida

La petición de la medición de la concentración de electrólitos en el plasma suele proporcionar los valores de la concentración de los iones sodio y potasio, además de los iones cloruro e hidrogenocarbonato. El ion sodio es el que existe en mayor concentración y, por tanto, es el que contribuye en mayor medida a la osmolalidad del plasma (véase más adelante). Aunque la concentración de ion potasio en el líquido extracelular es pequeña, en comparación con la alta concentración que hay en el interior de las células, los cambios en la concentración plasmática son muy importantes y pueden tener consecuencias que pongan en peligro la vida (págs. 22-23).

Las concentraciones de urea y creatininio en el plasma se miden frecuentemente con los electrólitos y proporcionan un índice de función renal, de forma que las concentraciones elevadas indican un caudal de filtrado glomerular disminuido (páginas 26-27).

CONCENTRACIÓN

Recuerde que una concentración es un cociente entre dos variables: la cantidad de soluto (p. ej., ion sodio) y el volumen de disolvente (p. ej., agua). Una concentración puede cambiar debido a que una o las dos variables han cambiado. Por ejemplo, una concentración de ion sodio de 140 mmol/L puede pasar a ser de 130 mmol/L porque la cantidad de ion sodio en la disolución ha disminuido o porque el volumen de agua ha aumentado (pág. 6).

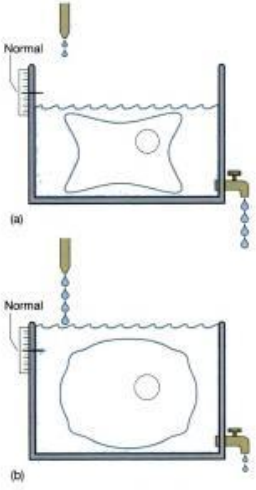


Fig. 3 **El efecto de la disminución de volumen y la expansión de volumen en el modelo del depósito de agua de los compartimentos del líquido corporal.**
(a) Deshidratación: pérdida de líquido en el líquido intracelular y el líquido extracelular debido a las pérdidas urinarias aumentadas.
(b) Hiperhidratación: aumento de líquido en el líquido intracelular y el líquido extracelular debido a una entrada aumentada.

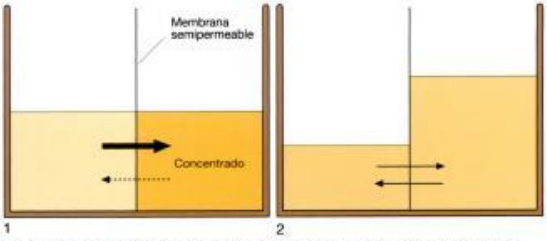


Fig. 4 **Cambios de osmolalidad y movimiento de agua en los compartimentos del líquido corporal.**
La osmolalidad en los diferentes compartimentos del líquido corporal debe ser igual. Esto se consigue mediante el movimiento del agua a través de membranas semipermeables en respuesta a cambios en la concentración.

OSMOLALIDAD

Los líquidos corporales varían enormemente en su composición. Sin embargo, aunque las concentraciones de los componentes pueden variar en los diferentes líquidos corporales, el número global de entidades moleculares de soluto, la osmolalidad, es idéntica. Los compartimentos corporales están separados por membranas semipermeables a través de las cuales el agua se mueve con facilidad. La presión osmótica debe ser siempre la misma a ambos lados de la membrana celular, por lo que el agua se mueve fácilmente para mantener la osmolalidad igual, incluso si este movimiento del agua causa que las células se contraigan o aumenten de volumen (fig. 4). La osmolalidad del líquido intracelular es *siempre igual que la osmolalidad del líquido extracelular*. Los dos compartimentos contienen soluciones isotónicas.

La osmolalidad de una solución se expresa en mmol de soluto por kilogramo de disolvente, que suele ser agua. En el ser humano, la osmolalidad del plasma (y del resto de líquidos corporales, excepto la orina) está alrededor de 285 mmol/kg.

La osmolalidad de una muestra de suero o plasma puede medirse directamente o puede calcularse si se conocen las concentraciones de los principales solutos. Se emplean muchas fórmulas para calcular la osmolalidad del plasma. Clínicamente, la más sencilla es:

Osmolalidad del plasma (mmol/kg) =
2 x concentración de ion sodio en el plasma (mmol/L)

Esta fórmula simple sólo es válida si la concentración de urea y glucosa en el plasma están dentro del intervalo de referencia fisiológico. Si una o ambas están anormalmente elevadas, la concentración (en mmol/L) de una o de las dos debe añadirse para calcular la osmolalidad. A veces existe una diferencia aparente entre la osmolalidad medida y calculada. Esto se conoce como la *diferencia iónica* (pág. 17).

Nota clínica

Aunque el estudio bioquímico es importante para la valoración y el tratamiento de un paciente con un trastorno de los líquidos o electrolítico, nada sustituye al mantenimiento estricto del balance hidroelectrolítico. El registro de las entradas y salidas de líquidos de un paciente a lo largo del día proporciona al clínico una información valiosa sobre el estado de hidratación del paciente.

Equilibrio de líquidos y electrólitos: conceptos y vocabulario

- El cuerpo tiene dos compartimentos de líquido principales, el líquido intracelular y el líquido extracelular.
- El líquido intracelular es dos veces más abundante que el líquido extracelular.
- La retención de agua produce un aumento del volumen tanto del líquido intracelular como del líquido extracelular.
- La pérdida de agua (deshidratación) da lugar a una disminución del volumen tanto del líquido intracelular como del líquido extracelular.
- Los iones sodio son los principales cationes del líquido extracelular.
- Los iones potasio son los principales aniones del líquido intracelular.
- Los volúmenes del líquido intracelular y del líquido extracelular se estiman a partir del conocimiento de la historia del paciente y por la exploración física.
- La osmolalidad del suero puede medirse directamente o puede calcularse a partir de las concentraciones de ion sodio, urea y glucosa en el suero.

Material protegido por derechos de autor

EQUILIBRIO DE AGUA E ION SODIO

El agua corporal y los electrólitos que contiene mantienen un flujo constante. Bebemos, comemos, eliminamos orina y sudamos; durante todo esto es importante que mantengamos un estado constante. El depósito de gasolina de un coche podría contener unos 42 L, de forma similar al volumen de agua corporal total de un hombre medio de 70 kg de masa corporal. Si se perdieran rápidamente 2 L del depósito apenas se notaría en el indicador de combustible. Sin embargo, si nosotros perdiéramos el mismo volumen de nuestro compartimento intravascular tendríamos problemas graves. Somos vulnerables a los cambios en nuestros compartimentos de líquido y existe una serie de mecanismos homeostáticos importantes para prevenirlos o minimizarlos. Los cambios de la concentración de los electrólitos en el plasma también se mantienen mínimos.

Para sobrevivir, los organismos pluricelulares deben mantener el volumen de su líquido extracelular. Los seres humanos privados de líquidos mueren al cabo de pocos días, por un colapso circulatorio como resultado de la reducción del agua corporal. La imposibilidad para mantener el volumen del líquido extracelular, con la consecuencia de una circulación sanguínea afectada, da lugar rápidamente a la muerte tisular debido a la deficiencia de oxígeno y nutrientes, y a la incapacidad para eliminar los productos de desecho.

AGUA

El balance hídrico fisiológico se ilustra en la figura 1. La *entrada de agua* depende en gran parte de los hábitos sociales y es muy variable. Algunas personas beben menos de 0,5 L cada día y otras pueden ingerir hasta más de 5 L en 24 h sin problemas. La sed raramente es un factor decisivo para la ingestión de agua en las sociedades occidentales.

Las *pérdidas acuosas* también son variables y se ven normalmente como cambios en el volumen de la orina producida. El riñón puede responder rápidamente para establecer la necesidad del cuerpo de eliminar agua. El caudal de la excreción de orina puede variar ampliamente en muy poco tiempo. Sin embargo, incluso cuando es necesario conservar el agua, el ser humano no puede detener completamente su producción de orina. El agua corporal total se mantiene claramente constante en la persona sana a pesar de las fluctuaciones masivas en la ingestión. La excreción de agua por el riñón está estrechamente controlada por la vasopresina.

El cuerpo también está perdiendo agua continuamente a través de la piel en forma de perspiración y desde los pulmones durante la respiración. Éstas se conocen como pérdidas *insensibles*. Esta pérdida de agua no está regulada y su volumen oscila entre 500 y 850 mL cada día. El agua también puede perderse en caso de enfermedad a través de fístulas, por diarreas o debido a vómitos prolongados.

VASOPRESINA Y LA REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD

Hay células especializadas en el hipotálamo que detectan las diferencias entre su osmolalidad intracelular y la del líquido extracelular, y ajustan la secreción de vasopresina por la zona posterior de la hipófisis. Una osmolalidad en aumento da lugar a la secreción de vasopresina, mientras que una osmolalidad que desciende hace que la secreción se detenga (fig. 2). La vasopresina da lugar a que los riñones retengan agua. La restricción de líquido produce la estimulación de la secreción de vasopresina, que reduce el caudal de excreción de orina hasta un mínimo de 0,5 mL/min con el objetivo de conservar el agua corporal. No obstante, al cabo de una hora de haber bebido 2 L de agua, el caudal de excreción de orina puede aumentar hasta 15 mL/min mientras la secreción de vasopresina se interrumpe. Así, regulando la excreción o la retención de agua, la vasopresina mantiene dentro de los intervalos fisiológicos las concentraciones de electrólitos en el plasma.

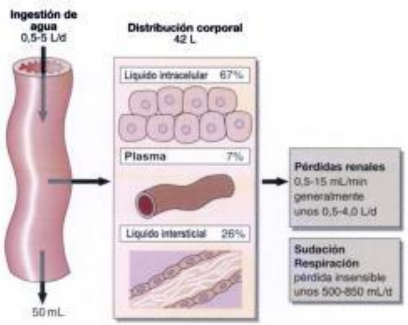


Fig. 1 **Balance hídrico normal.**

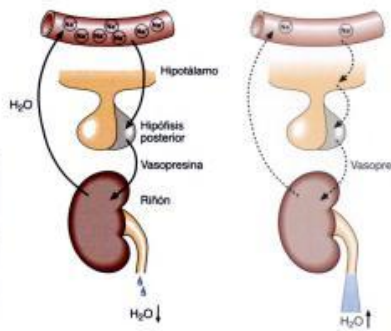


Fig. 2 **Regulación del balance hídrico por la vasopresina y la osmolalidad.**

ION SODIO

El ion sodio corporal de un hombre medio de 70 kg de peso es aproximadamente 3700 mmol, de los que alrededor del 75% es intercambiable (fig. 3). Una cuarta parte del ion sodio corporal se denomina no-intercambiable, lo que quiere decir que está incorporado en tejidos como el hueso y tiene una baja velocidad de recambio. La mayor parte del ion sodio intercambiable está en el líquido extracelular. En el líquido extracelular, que comprende tanto el plasma como el líquido intersticial, la concentración de ion sodio se regula muy estrechamente alrededor de 140 mmol/L.

La *entrada de ion sodio* es variable, con una oscilación desde 100 mmol/d hasta más de 300 mmol por día en las sociedades occidentales. En la persona sana, el ion sodio corporal no cambia incluso si la ingestión desciende hasta una cifra tan baja como 5 mmol/d o asciende hasta 750 mmol/d.

Las *pérdidas de ion sodio* son igualmente variables. En términos prácticos, la excreción urinaria de ion sodio equivale a la entrada de ion sodio. La

Material protegido por derechos de autor

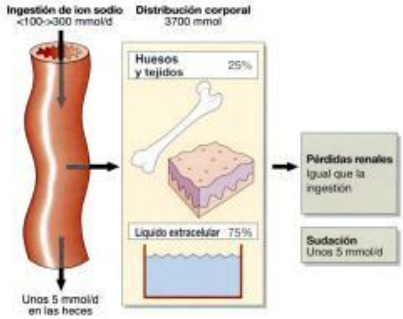


Fig. 3 **Balance de ion sodio fisiológico.**

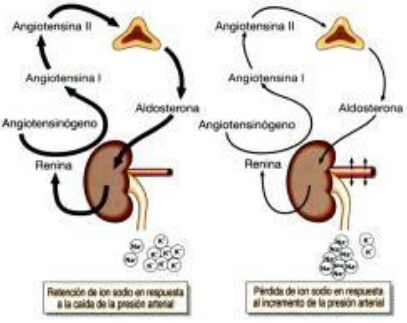


Fig. 4 **Regulación del balance de ion sodio por la aldosterona.**

mayor parte de la excreción de ion sodio se realiza a través de los riñones. Se pierde algo de ion sodio con el sudor (aproximadamente 5 mmol por día) y con las heces (aproximadamente 5 mmol por día). En caso de enfermedad, el tracto gastrointestinal suele ser la principal vía de pérdida de ion sodio. Éste es un aspecto clínico muy importante, especialmente en la práctica pediátrica, ya que la diarrea infantil puede producir la muerte por pérdida de electrólitos y agua.

La excreción urinaria de ion sodio está regulada por dos hormonas:

- Aldosterona.
- Péptido natriurético atrial.

Aldosterona

La aldosterona disminuye la excreción urinaria de ion sodio al aumentar su reabsorción en los túbulos renales a expensas de los iones potasio e hidrógeno. La aldosterona también estimula la conservación de ion sodio por las glándulas sudoríparas y las células mucosas del colon, pero en condiciones fisiológicas estos efectos son triviales. Un estímulo importante para la secreción de aldosterona es el volumen del líquido extracelular. Las células especializadas del aparato yuxtaglomerular del nefrón detectan los descensos en la presión arterial y secretan renina, la primera etapa en una secuencia de acontecimientos que conducen a la secreción de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal (fig. 4).

Caso clínico 4

Un hombre queda atrapado en un edificio colapsado después de un terremoto. No ha sufrido heridas graves o pérdida de sangre. No ha tomado alimentos ni agua hasta su rescate, que ocurre al cabo de 72 h.

- ¿Qué habrá ocurrido en sus compartimentos de líquidos corporales?

Comentario en la página 152.

Péptido natriurético atrial

El péptido natriurético atrial es una hormona polipeptídica secretada predominantemente por los cardiocitos en la aurícula derecha del corazón. Aumenta la excreción urinaria de ion sodio. El papel fisiológico de esta hormona, si existe, no está claro, aunque probablemente tan sólo desempeña un papel menor en la regulación del volumen del líquido extracelular y la concentración de ion sodio. Hasta el momento presente no se puede atribuir ningún estado patológico a un trastorno primario en la secreción del péptido natriurético atrial.

REGULACIÓN DE VOLUMEN

Es importante comprender que el agua sólo permanecerá en el compartimento extracelular si se mantiene allí por el efecto osmótico de los iones. Como el ion sodio (y los aniones que le acompañan, principalmente el cloruro) están restringidos mayormente al compartimento extracelular, la cantidad de ion sodio en el líquido extracelular determina cuál será el volumen del compartimento. Éste es un concepto importante.

La aldosterona y la vasopresina interactúan para mantener dentro del intervalo fisiológico el volumen y la concentración del líquido extracelular. Supongamos un paciente que ha estado vomitando y tiene diarrea por una infección gastrointestinal. Si no hay ingestión, el paciente presenta una deficiencia de líquido. Se ha perdido agua e ion sodio. Debido a que el volumen del líquido extracelular es bajo, la secreción de aldosterona aumenta. Así, a medida que el paciente empieza a tomar líquido por vía oral, la sal que ingiere se retiene al máximo. Aumenta la osmolalidad del líquido extracelular, con lo que la acción de la vasopresina permite que también se retenga agua. De esta forma, la interacción de la aldosterona y la vasopresina sigue hasta que el volumen y la composición del líquido extracelular vuelven a ser las fisiológicas.

Nota clínica

La medición de los volúmenes de los compartimentos de líquidos corporales no se realiza en los laboratorios de bioquímica clínica. Esto debe hacerse clínicamente según la anamnesis y la exploración.

Balance de agua e ion sodio

- El agua se pierde del cuerpo en la orina y en forma de pérdidas «insensibles» obligadas a partir de la piel y los pulmones.
- El ion sodio se puede perder del cuerpo en caso de vómitos prolongados, diarrea y fístulas intestinales.
- La vasopresina regula la pérdida renal de agua y de esta forma causa cambios en la osmolalidad de los compartimentos corporales del líquido.
- La aldosterona regula la pérdida renal de ion sodio y controla el contenido de ion sodio del líquido extracelular.
- Los cambios en el contenido de ion sodio del líquido extracelular causan cambios de volumen de este compartimento debido a las acciones combinadas de la vasopresina y la aldosterona.

Material protegido por derechos de autor

HIPERNATREMIA

La hipernatremia es un aumento en la concentración de ion sodio en el plasma por encima del intervalo de referencia de 135-145 mmol/L. Antes de considerar con detalle las implicaciones de una concentración de ion sodio alta en una muestra de plasma de un paciente, deberían examinarse los factores clínicos que pueden haber contribuido al trastorno electrolítico del paciente. Recuerde que el volumen de los compartimentos de líquidos corporales se valora según los datos clínicos, no de laboratorio. Deberían responderse las siguientes preguntas:

- ¿Hay evidencia de que el paciente ha perdido líquido?
- ¿En la exploración clínica se juzga reducido el volumen del líquido extracelular?
- Si ha habido pérdida de líquido, ¿ha sido sobre todo agua o tanto agua como ion sodio?
- ¿Ha recibido el paciente una fluidoterapia inadecuada o ha ingerido sales de sodio?

Sólo cuando se han solucionado estas cuestiones es posible interpretar si la hipernatremia se asocia con un volumen disminuido del líquido extracelular o con un compartimento normal o incluso aumentado (fig. 1). El tratamiento del paciente depende de su conocimiento.

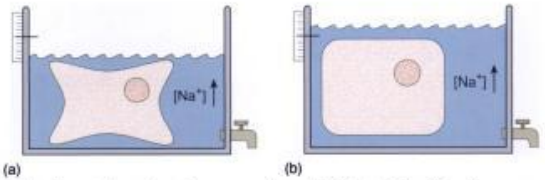


Fig. 1 **La hipernatremia suele asociarse con un volumen de líquido extracelular disminuido y en menos ocasiones con un volumen aumentado.**
(a) Los volúmenes de los líquidos intra y extracelulares están reducidos.
(b) El volumen del líquido extracelular se muestra aquí ligeramente aumentado; el volumen del líquido intracelular es el fisiológico.

ESTUDIO DE LA CAUSA DE HIPERNATREMIA

Un paciente puede estar hipernatrémico a causa de:

- Disminución de agua.
- Disminución de agua e ion sodio.
- Ingestión excesiva de ion sodio o retención en el líquido extracelular.
- Excepcionalmente fracaso renal con una incapacidad para excretar ion sodio.

Disminución de agua

La disminución de agua puede deberse a una ingestión disminuida o a una pérdida excesiva. Una ingestión de agua disminuida durante un período de tiempo mientras se mantienen las pérdidas insensibles da lugar a un descenso de los volúmenes de los líquidos intra y extracelulares. El fracaso de la ingestión para compensar las pérdidas insensibles de agua es la causa de la hipernatremia. La cantidad de ion sodio en el líquido extracelular no se altera. Éste es el motivo más frecuente de hipernatremia. Un ejemplo que se observa con frecuencia es la persona anciana que enferma y no puede beber.

La pérdida de agua que da lugar a hipernatremia también puede deberse a una alteración de los mecanismos homeostáticos normales que regulan el balance hídrico. La secreción de vasopresina está alterada en la diabetes insípida; en consecuencia, los túbulos renales no conservan el agua y se produce una hipernatremia. Además, la acción de la vasopresina está afectada en la diabetes insípida nefrogénica, en la que las células tubulares renales no responden a la hormona.

Disminución de agua e ion sodio

En las situaciones en que se pierde agua e ion sodio del líquido extracelular, la hipernatremia se producirá sólo si la deficiencia de agua es superior a la de ion sodio. La diuresis osmótica, como la que se observa en la diabetes mellitus, causa una deficiencia de agua y de iones sodio y puede ocasionar hipernatremia con disminución del volumen del líquido extracelular. La sudación excesiva o la diarrea, especialmente en niños, también pueden originar este cuadro.

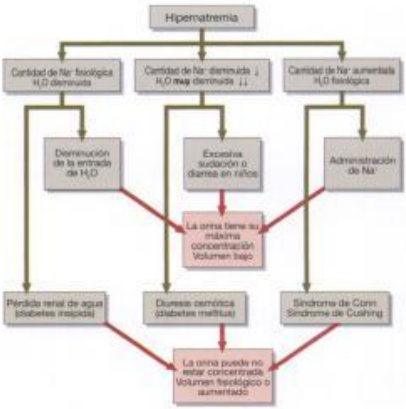


Fig. 2 **Causas de hipernatremia.**

La pérdida de líquidos corporales como consecuencia de vómitos, diarrea o una fístula suele producir *hiponatremia* más que hipernatremia (págs. 20-21). Se pierde cloruro e ion sodio, pero son sustituidos por agua, lo que resulta en hiponatremia.

Aumento de la cantidad de ion sodio en el líquido extracelular

La hipernatremia puede ser consecuencia de un aumento de la cantidad de ion sodio en el líquido extracelular. La administración de bicarbonato de sodio para la corrección de una acidosis es una práctica que debería hacerse con cuidado, en las situaciones extremas en que es necesario este tratamiento. A veces no se aprecia que las soluciones de bicarbonato de sodio pueden contener ion sodio a una concentración mucho más alta que la fisiológica (en el bicarbonato de sodio al 8,4% es de 1000 mmol/L) y administrarlas en exceso puede dar lugar a hipernatremia. Existe una solución menos concentrada (al 1,26%, 150 mmol/L), que es preferible.

La fisiopatología paralela a la administración de ion sodio es el rarísimo trastorno llamado hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn), en el que hay una secreción excesiva de aldosterona y la retención consiguiente de ion sodio por los túbulos renales. Se pueden hacer hallazgos similares en un pa-

Material protegido por derechos de autor

ciente con síndrome de Cushing, en el que hay un exceso de producción de corticoides. El cortisol tiene una cierta actividad mineralcorticoide. Sin embargo, en estas dos condiciones la concentración de ion sodio en el plasma raramente supera los 150 mmol/L.

La osmolalidad y la concentración de sodio urinarias pueden ser válidas a veces para el diagnóstico diferencial de la hipernatremia. En la práctica, la hipernatremia debida al exceso de ingestión de ion sodio y la debida a la pérdida de agua deberían distinguirse fácilmente a partir de la historia clínica del paciente.

Las causas de hipernatremia se resumen en la figura 2.

SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos asociados con el paciente hipernatrémico son variables. Si ha habido una pérdida de líquido, pueden existir signos de deshidratación (pág. 12 y fig. 3). En caso de ganancia de ion sodio, puede haber indicios de sobrecarga de líquido como aumento de la presión venosa yugular y edema pulmonar.

TRATAMIENTO

La hipernatremia es menos frecuente que la hiponatremia, pero suele tener un significado clínico mucho menor. Es importante no corregir demasiado rápidamente la hipernatremia debida a pérdida de agua. Se debería dar al paciente agua por vía oral si es posible; sino, se administra suero glucosado al 5% por vía intravenosa (págs. 24-25).

OTROS TRASTORNOS DE LA OSMOLALIDAD

A veces se puede encontrar elevada la osmolalidad plasmática por motivos diferentes a la hipernatremia. Estas causas son las siguientes:

- Concentración de urea aumentada en la enfermedad renal.
- Concentración de glucosa aumentada en la diabetes mellitus.
- Presencia de etanol o algunas otras sustancias ingeridas.

Si existe una gran discrepancia entre la osmolalidad medida y la osmolalidad calculada se habla de diferencia *osmolal* (pág. 13), que sugiere la presencia de una contribución significativa a la osmolalidad que no se ha tenido en cuenta en el cálculo. En la práctica, esto se debe casi siempre a la presencia de etanol en la sangre. Muy ocasionalmente, no obstante, puede deberse a otras sustancias como metanol o etilenglicol por la ingestión de anticongelante. El cálculo de la diferencia *osmolal* puede ser muy útil clínicamente en la valoración de pacientes en coma.

La hipoosmolalidad es sinónimo de hiponatremia, ya que el ion sodio es el único ion presente en el líquido extracelular en suficiente cantidad para que una disminución en su concentración afecte de forma significativa a la osmolalidad.

Las consecuencias de la osmolalidad alterada se deben a los cambios de volumen que suceden cuando el agua entra y sale de las células para mantener el equilibrio osmótico. Observe que de los tres ejemplos anteriores, sólo la glucosa causa un movimiento significativo de líquido. La glucosa no puede entrar libremente en las células y un aumento de su concentración en el líquido extracelular hace que el agua salga de ellas y da lugar a deshidratación intracelular. La urea y el etanol penetran libremente en las células y no causan estos desplazamientos de líquido, mientras que los cambios de la concentración se producen lentamente.

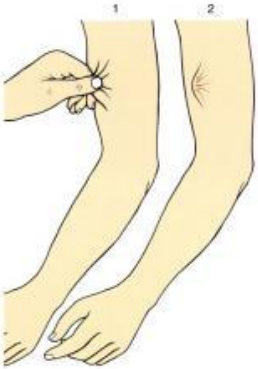


Fig. 3 **Turgencia cutánea disminuida.** Este signo suele ser poco fiable en el anciano, que tiene una elasticidad cutánea disminuida. En la persona joven es un signo de deshidratación grave con pérdida de líquido extracelular.

Nota clínica

Los pacientes suelen estar hipernatrémicos debido a que son incapaces de expresar que tienen sed. El paciente en coma es un buen ejemplo. Será incapaz de comunicar sus necesidades, aunque las pérdidas insensibles de agua a partir de los pulmones o la piel continuarán y deben ser repuestas.

Caso clínico 5

Un hombre de 76 años de edad con depresión y una enfermedad gravemente incapacitante ingresó en el servicio de urgencias. Estaba clínicamente deshidratado. La piel estaba laxa y los labios y la lengua estaban secos y con aspecto apergaminado. El pulso era de 104/min y la presión arterial 95/65 mmHg. Al ingreso se obtuvieron los siguientes resultados bioquímicos en el plasma:

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatininio]
		mmol/L			µmol/L
162	3,6	132	18	22,9	155

- Comente estos resultados bioquímicos.
- ¿Cuál es el diagnóstico?

Comentario en la página 152.

Hipernatremia

- La hipernatremia suele deberse a la pérdida de agua (p. ej., por pérdidas insensibles continuas en un paciente que es incapaz de beber).
- La incapacidad para retener agua como resultado de una alteración de la secreción o la acción de la vasopresina puede causar hipernatremia.
- La hipernatremia puede ser el resultado de la pérdida de ion sodio y agua como consecuencia de diuresis osmótica, por ejemplo, en la cetoacidosis diabética.
- La entrada excesiva de ion sodio, especialmente debido al uso de soluciones intravenosas, puede causar hipernatremia. Excepcionalmente, la causa puede ser el hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn).
- Una osmolalidad plasmática elevada puede deberse a un aumento de las concentraciones de glucosa, urea o etanol, más que de ion sodio.

Material protegido por derechos de autor

HIPONATREMIA (1)

La hiponatremia es una disminución significativa de la concentración de ion sodio en el plasma por debajo del intervalo de referencia de 135 a 145 mmol por litro. Un paciente puede estar hiponatrémico debido a lo siguiente:

- *Retención de agua.* Se retiene más agua de lo normal en los compartimentos corporales y se diluyen los componentes del espacio extracelular, causando hiponatremia.
- *Pérdida de ion sodio.* El ion sodio es el principal catión extracelular. Cuando la pérdida del ion sodio supera la pérdida de agua, puede aparecer hiponatremia. Esto es particularmente probable si los líquidos corporales que contienen ion sodio (p. ej., los perdidos por vómitos o fístulas) se reemplazan sólo por agua.

Estas alteraciones diferentes se observan en la figura 1. Esta figura remarca que la observación bioquímica de hiponatremia no proporciona información acerca del volumen del compartimento del líquido extracelular, la información del cual sólo se obtiene a partir de la historia del paciente y de la exploración física. La hiponatremia con retención de agua se considera en esta sección; la hiponatremia debida a pérdida de sodio se trata en las páginas 20-21.

HIPONATREMIA CON RETENCIÓN DE AGUA

Las causas de hiponatremia debidas a retención de agua se muestran en la figura 2. Si la pérdida de líquido no se aprecia en la historia clínica del paciente, el motivo de la hiponatremia suele ser la retención de agua.

La hiponatremia debida a sobrecarga de agua sin una disminución del contenido de ion sodio corporal es la alteración bioquímica que se encuentra con más frecuencia en la práctica clínica. La consideración posterior de este tipo de hiponatremia, y su tratamiento, depende de si el paciente tiene edema o no. El edema es una acumulación de líquido en el compartimento intersticial. Se diagnostica fácilmente buscando la existencia de fóvea en las extremidades inferiores de pacientes que andan (fig. 3) o en el área sacra de pacientes en decúbito.

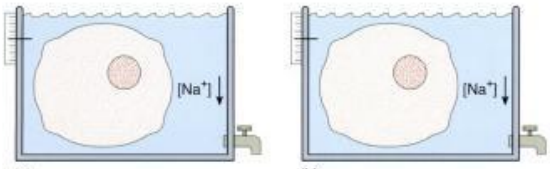


Fig. 1 **Modelos del depósito de agua de la hiponatremia.**
(a) Retención de agua a través de los líquidos intra y extracelulares. **(b)** Pérdida de ion sodio.

HIPONATREMIA NO EDEMATOSA

Los pacientes con hiponatremia no edematosa tienen un contenido de ion sodio corporal fisiológico y muestran los signos del llamado síndrome de secreción inadecuada de vasopresina. Los pacientes están hiponatrémicos, normotensos, tienen un caudal de filtrado glomerular fisiológico y unas concentraciones de urea y creatinino en plasma también fisiológicas. Su caudal de excreción urinaria suele ser inferior a 1,5 L/d.

Este síndrome se encuentra en muchos trastornos:

- Infecciones, por ejemplo, neumonía, absceso subfrénico.
- Malignidad, por ejemplo, carcinoma intestinal o pulmonar.
- Traumatismo, por ejemplo, cirugía abdominal.
- Inducida por fármacos, por ejemplo, diuréticos tiazídicos, clorpropamida.

Los pacientes que padecen alguno de los cuadros anteriores tienen una estimulación no osmótica de la vasopresina y, si se exponen a un exceso de agua, en forma de bebidas o soluciones intravenosas de glucosa, pasarán a presentar hiponatremia.

En la persona sana, la secreción de vasopresina está regulada por cambios en la concentración de ion sodio en el líquido extracelular. La concentración de vasopresina fluctúa entre 0 y 5 mmol/L y estos pequeños cambios en la concentración de vasopresina regulan la reabsorción de agua en los túbulos renales y, por tanto, la formación de orina. No obstante, los estímulos no osmóticos pueden causar enormes incrementos en la concentración de vasopresina de hasta 500 pmol/L. Estos estímulos son los siguientes:

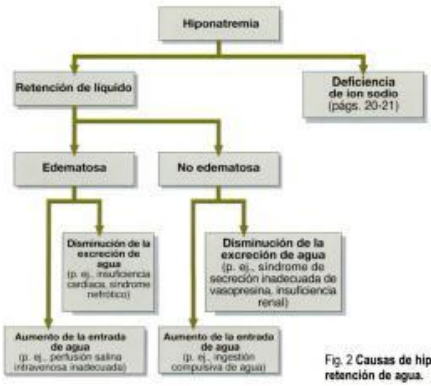

Hiponatremia
Retención de líquido
Deficiencia de ion sodio (págs. 20-21)
Edematosa
No edematosa
Disminución de la excreción de agua (p. ej., insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico)
Disminución de la excreción de agua (p. ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina, insuficiencia renal)
Aumento de la entrada de agua (p. ej., perfusión salina intravenosa inadecuada)
Aumento de la entrada de agua (p. ej., ingestión compulsiva de agua)

Fig. 2 **Causas de hiponatremia debidas a retención de agua.**

Fig. 3 **Edema con fóvea.**
Al dejar de comprimir la piel firmemente durante algunos segundos se observa una depresión o fóvea.

Material protegido por derechos de autor

- Reducción del volumen de sangre circulante o hipotensión.
- Náuseas y vómitos.
- Hipoglucemia.
- Dolor.

La regulación no osmótica realizada por la vasopresina inhibe los mecanismos reguladores osmóticos y esto ocasiona retención de agua, que es un signo inespecífico de enfermedad. Esto queda ilustrado por el hallazgo que mientras sólo el 4% de la población sana tiene una concentración de

Tabla 1 Acciones de la vasopresina, aparte de la regulación renal del agua

Potente vasoconstrictor
Potente estimulador hormonal de la glucogenólisis hepática
Aumenta la concentración de factor VIII en el plasma, por lo que se usa el análogo de la vasopresina llamado acetato de desmopresina en la hemofilia leve
Aumenta la secreción de corticotropina por la hipófisis anterior, lo que incrementa la producción de cortisol

ion sodio en el plasma inferior a 138 mmol/L, más del 40% de los pacientes hospitalizados presentan hiponatremia.

La vasopresina tiene otros efectos en el organismo además de regular la actividad renal relacionada con el agua. Esto queda indicado en la tabla 1 y no volverá a mencionarse.

Tratamiento

En estos pacientes la sobrecarga de agua se distribuye de forma isosmótica entre el líquido intracelular y el extracelular, y así los signos clínicos de la sobrecarga de agua pueden estar ausentes o ser muy leves. Generalmente los pacientes están asintomáticos ya que el síndrome se desarrolla durante un período de días o semanas y el cuerpo se adapta durante este tiempo. Por tanto, el tratamiento es simplemente la reducción de la ingestión de agua a menos de 750 mL/d.

Excepcionalmente un incremento rápido del agua corporal da lugar a síntomas neurológicos como confusión, convulsiones y coma. Sólo en estos casos debería considerarse el empleo cuidadoso de suero salino hipertónico en un intento de corregir la hiponatremia.

HIPERNATREMIA EDEMATOSA

Los pacientes que tienen edema generalizado padecen un aumento del contenido de ion sodio y de agua corporal. Las causas principales de edema son la insuficiencia cardíaca y la hipoalbuminemia, y en ambas circunstancias los pacientes tienen un volumen sanguíneo efectivo reducido.

- *Insuficiencia cardíaca*. El volumen sanguíneo efectivo está reducido porque la acción de bomba del corazón es incapaz de mantener una circulación satisfactoria de la sangre y el líquido extracelular.
- *Hipoalbuminemia*. El volumen sanguíneo efectivo está reducido porque la hipoalbuminemia disminuye la presión oncótica plasmática. Esto altera el intercambio fisiológico de solutos y líquido en el lecho capilar, provocando una circulación insatisfactoria de la sangre y el líquido extracelular. La hipoalbuminemia se produce cuando la síntesis es inadecuada debido a una enfermedad hepática (págs. 50-51) o cuando las pérdidas superan la capacidad de síntesis del hígado, como ocurre en el síndrome nefrótico (pág. 44).

En respuesta al volumen sanguíneo efectivo reducido, se secreta aldosterona y se retiene ion sodio para permitir que el volumen del líquido extracelular aumente. La reducción del volumen sanguíneo efectivo es uno de los estímulos no osmóticos para la secreción de vasopresina y, en consecuencia, se retiene agua. La retención de relativamente más agua que ion sodio en el líquido extracelular da lugar a hiponatremia. La secuencia de acontecimientos en el desarrollo de la hiponatremia en el paciente con edema se muestra en la figura 4.

Tratamiento

El tratamiento de la hiponatremia edematosa se basa en dos principios. Debería tratarse la causa subyacente, si ésta se trata, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca, glomerulonefritis o cirrosis alcohólica. El exceso de ion sodio y agua debería reducirse mediante un diurético para inducir natriuresis, y mediante restricción de líquidos.

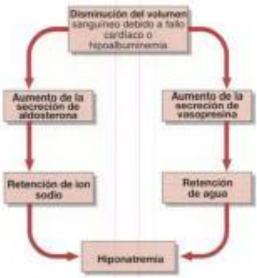

Disminución del volumen sanguíneo debido a fallo cardíaco o hipoalbuminemia
Aumento de la secreción de aldosterona
Aumento de la secreción de vasopresina
Retención de ion sodio
Retención de agua
Hiponatremia

Fig. 4 Producción de hiponatremia en el paciente edematoso.

Nota clínica

El edema no es tan sólo una consecuencia del hiperaldosteronismo secundario. En algunas situaciones, los factores que causan la expansión del compartimento de líquido extracelular (como inflamación o restricción del retorno venoso) son localizados.

Hiponatremia: retención de agua

- La hiponatremia debida a retención de agua es el trastorno bioquímico más frecuente que se encuentra en la práctica clínica. En muchos pacientes la regulación no osmótica de la vasopresina se superpone a los mecanismos reguladores osmóticos y esto da lugar a retención de agua que es un signo inespecífico de enfermedad.
- Los pacientes con hiponatremia y sin edema, que tienen unas concentraciones de urea y creatinina en el plasma y una presión arterial fisiológicas, tienen una sobrecarga de agua. Esto puede tratarse mediante restricción de líquidos.
- Los pacientes con hiponatremia y edema probablemente tienen sobrecarga de agua e ion sodio. Estos pacientes pueden tratarse con diuréticos y restricción de líquidos.

Caso clínico 6

Una mujer de 64 años de edad ingresó con anorexia, pérdida de peso y anemia. Se diagnosticó un carcinoma de colon. Tenía una presión arterial fisiológica y no presentaba edemas. Poco después del ingreso se obtuvieron los siguientes resultados bioquímicos:

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$ mmol/L	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatinina] µmol/L
123	3,9	86	22	6,2	115

La osmolalidad sérica era de 247 mmol/kg; la osmolalidad urinaria era de 178 mmol/kg.

- ¿Cómo puede explicarse la hiponatremia de este paciente?
- ¿Cómo contribuye la osmolalidad plasmática al diagnóstico?

Comentario en la página 152.

Material protegido por derechos de autor

HIPONATREMIA (2)

HIPONATREMIA DEBIDA A PÉRDIDA DE ION SODIO

Aunque la hiponatremia suele derivar de la retención de agua, también puede asociarse con una disminución de ion sodio. Esto ocurre sólo cuando hay una pérdida patológica de ion sodio. Estas pérdidas pueden producirse a través del tracto gastrointestinal o en la orina.

Las pérdidas gastrointestinales (tabla 1) son las debidas a lo siguiente:

- Vómitos, especialmente si son graves y prolongados como ocurre en la estenosis pilórica.
- Diarrea.
- Fístulas.

Las pérdidas urinarias pueden deberse a lo siguiente:

- Deficiencia de aldosterona como consecuencia de una insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison).
- Fármacos que antagonizan la acción de la aldosterona como la espironolactona.

Inicialmente en todos los casos anteriores, la pérdida de ion sodio se acompaña de pérdida de agua y la concentración de ion sodio en el plasma se mantiene en el intervalo fisiológico. Cuando se produce la pérdida de ion sodio, la reducción del líquido extracelular y del volumen de sangre estimula la secreción de vasopresina. Recuerde que el control no osmótico de la secreción de vasopresina anula el mecanismo de control osmótico. La secreción aumentada de vasopresina causa retención de agua y así los pacientes pasan a estar hiponatrémicos.

Tabla 1 **Una guía sobre la composición en electrólitos de los líquidos gastrointestinales**

Líquido	Concentración [Na⁺]	[K⁺]	[Cl⁻]
	mmol/L		
Jugo gástrico	70	10	110
Líquido del intestino delgado	120	10	100
Diarrea	50	30	50
Moco rectal	100	40	100
Líquido biliar, pleural y peritoneal	140	5	100

Los pacientes presentan hiponatremia porque la deficiencia de líquido isotónico que contiene ion sodio se repone sólo con agua, ya sea por vía oral o intravenosa.

La hiponatremia debida a una ingestión disminuida de ion sodio es una situación extremadamente rara. Las causas de hiponatremia asociada con deficiencia de ion sodio se resumen en la figura 1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disminución de ion sodio suele hacerse según la historia clínica del paciente. De los signos clínicos de disminución del volumen de líquido extracelular (fig. 2), los más importantes son hipotensión y taquicardia. Si estos signos están presentes en decúbito, hay que sospechar una disminución de ion sodio intensa que afecta la vida y se necesita un tratamiento inmediato. En las fases precoces de disminución de ion sodio el único signo puede ser una hipotensión postural.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en dos principios:

- Corrección de la pérdida de ion sodio.
- Tratamiento del trastorno subyacente.

La corrección de la pérdida de ion sodio es una prioridad y se puede conseguir de forma muy satisfactoria por vía oral, incluso en los casos graves, con pérdidas gastrointestinales, aunque con frecuencia se necesita la perfusión intravenosa de NaCl 0,15 mol/L («suero fisiológico»). El tratamiento del trastorno subyacente puede suponer el empleo de corticoides para la enfermedad de Addison o el tratamiento médico o quirúrgico de los trastornos gastrointestinales.

Las personas que no están acostumbradas a condiciones de mucho calor, pueden perder considerables cantidades de ion sodio en el sudor durante los primeros días en un clima tropical.

Las pérdidas de líquido suelen ser reemplazadas por líquidos para beber sin ion sodio y esto da lugar a hiponatremia. El proceso de aclimatación incluye un reajuste de la excreción de ion sodio por las glándulas sudoríparas, lo que conduce a una mayor tolerancia al calor. El tratamiento preventivo de esta hiponatremia se realiza con tabletas orales de cloruro de sodio.

Hiponatremia
Retención de líquido (página 18-19)
Deficiencia de ion sodio
Disminución del volumen del líquido extracelular
Aumento de la pérdida (p. ej., intestino, riñón o piel)
Disminución de la entrada (causa extremadamente rara de disminución de ion sodio)

Fig. 1 **Causas de hiponatremia con pérdida de ion sodio.**

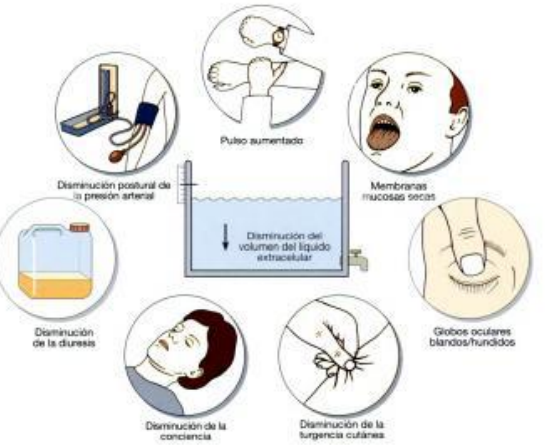

Pulso aumentado
Disminución postural de la presión arterial
Membranas mucosas secas
Disminución del volumen del líquido extracelular
Disminución de la diuresis
Globos oculares blandos/hundidos
Disminución de la conciencia
Disminución de la turgencia cutánea

Fig. 2 **Signos clínicos de disminución del volumen del líquido extracelular.**

Material protegido por derechos de autor

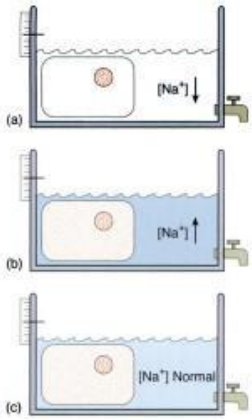


Fig. 3 **Modelos del depósito de agua que muestran que el volumen del líquido extracelular reducido se puede acompañar de una concentración de Na^+ en el plasma fisiológico, aumentada o disminuida.**

DISMINUCIÓN DE ION SODIO: UNA NOTA DE ATENCIÓN

En esta sección hemos indicado que la hiponatremia puede encontrarse habitualmente en pacientes que han perdido líquidos que contienen ion sodio y cuyo volumen de líquido extracelular ha disminuido. En las páginas 16 y 17 se ha comentado que algunos pacientes con pérdida de ion sodio pueden presentar hipernatremia. También es posible que los pacientes con una disminución de ion sodio que pone en peligro su vida pueden presentar una concentración de ion sodio en el plasma fisiológico (fig. 3). Esto ilustra claramente que el clínico debe prestar siempre atención a la historia, los signos y los síntomas del paciente más que a los resultados bioquímicos.

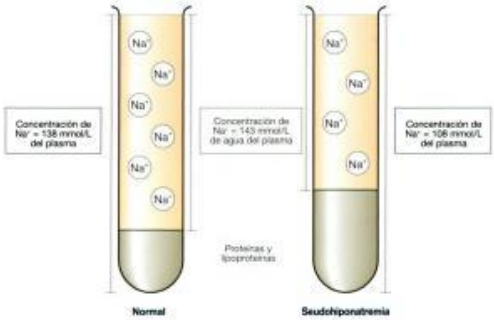

Concentración de Na+ = 138 mmol/L del plasma
Concentración de Na+ = 143 mmol/L de agua del plasma
Concentración de Na+ = 108 mmol/L del plasma
Proteínas y lipoproteínas
Normal
Seudohiponatremia

Fig. 4 **Seudohiponatremia.**

SEUDOHIPONATREMIA

A veces se encuentra una baja concentración de ion sodio en el plasma en pacientes con hiperproteinemia o hiperlipoproteinemia intensa. Esto es un artefacto causado por el método empleado para medir la concentración de ion sodio por parte de algunos instrumentos de medida. Estos pacientes tienen de hecho una concentración de ion sodio en el plasma fisiológico. Las cantidades aumentadas de proteínas o lipoproteínas ocupan una fracción mayor de lo habitual del volumen del plasma, y el agua una parte más pequeña. El analizador mide la cantidad de ion sodio en un pequeño volumen y asume que la cantidad de agua de esta muestra es la habitual. El resultado es una concentración de ion sodio en el plasma aparentemente reducida (fig. 4). Esta llamada seudohiponatremia puede detectarse midiendo la osmolalidad del plasma, que será fisiológica.

Si se sospecha una baja concentración de ion sodio en el plasma, hay que medir la osmolalidad plasmática. Si se conoce la concentración de urea y glucosa, también se puede obtener la osmolalidad *calculada*. Si ambos resultados discrepan (es decir, si hay una diferencia *osmolal* significativa), la concentración de ion sodio medida es probable que sea el resultado erróneo.

Nota clínica

El empleo de una solución oral de glucosa y cloruro de sodio para corregir la disminución de ion sodio en la diarrea infecciosa es uno de los mayores avances terapéuticos del siglo y puede salvar la vida, especialmente en los países en desarrollo. En las farmacias se hallan fácilmente sobres con glucosa y cloruro de sodio para ser disueltos con un volumen de agua preestablecido para uso oral. Los médicos de familia, las enfermeras y también los padres son capaces de tratar la disminución de ion sodio usando estas soluciones salinas orales, sin realizar mediciones bioquímicas.

Caso clínico 7

Un hombre de 42 años de edad fue ingresado con una historia de 2 días de diarrea grave con algunas náuseas y vómitos. Durante este período sólo había tomado agua. Estaba débil y era incapaz de mantenerse en pie. Cuando se ponía en decúbito tenía un pulso de 104/min y una presión arterial de 100/55 mmHg. Al ingreso, los resultados de la bioquímica eran:

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatininio]
		mmol/L			µmol/L
131	3,0	86	19	17,8	150

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para este paciente?

Comentario en la página 152.

Hiponatremia: pérdida de ion sodio

- En el paciente con pérdidas de líquido gastrointestinal o renal que han causado disminución de ion sodio puede ocurrir hiponatremia. La concentración baja de ion sodio en el plasma se produce porque la retención de ion sodio es estimulada por la secreción aumentada de vasopresina.
- Los pacientes con hiponatremia debido a disminución de ion sodio muestran signos clínicos de pérdida de líquido como hipotensión. No presentan edema.
- El tratamiento de la hiponatremia, por depleción de ion sodio, debería hacerse con reposición de ion sodio y agua, preferiblemente por vía oral.

Material protegido por derechos de autor

TRASTORNOS DEL ION POTASIO

METABOLISMO DEL ION POTASIO

El potasio corporal de un hombre medio de 70 kg es de aproximadamente 3600 mmol. Casi todo está en el interior de las células (fig. 1). La *entrada de ion potasio* es variable, 30-100 mmol/d en Reino Unido, pero es mucho más alta en otros países. Las *pérdidas de ion potasio* también son variables. El riñón excreta la mayor parte del ion potasio ingerido. La excreción urinaria de ion potasio aumenta en respuesta a una ingestión aumentada. La excreción de ion potasio por el riñón depende principalmente del caudal de filtrado glomerular. El factor más importante que regula la excreción de ion potasio en la orina es la concentración de ion potasio en el plasma.

Algo de ion potasio se pierde en las heces (aproximadamente 5 mmol/d). En casos patológicos, las pérdidas gastrointestinales pueden estar muy aumentadas. Tan sólo se pierden pequeñas cantidades de ion potasio a través de la piel con el sudor.

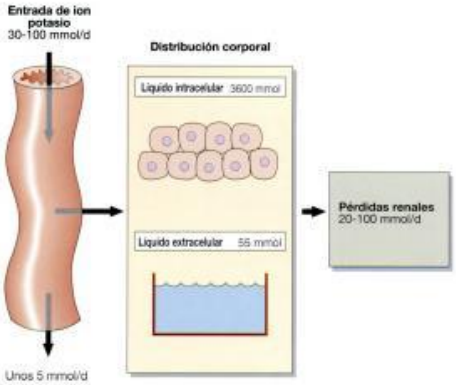


Fig. 1 **Balance de ion potasio.**

ION POTASIO PLASMÁTICO

La pequeña fracción (2%) del ion potasio corporal que se encuentra en el compartimento extracelular se distribuye proporcionalmente entre el espacio intersticial y el plasma. La concentración en el plasma es de alrededor de 4,5 mmol/L. Aunque la concentración de ion potasio en el plasma no varía de forma apreciable en respuesta a la pérdida o la retención de agua, los factores que causan un pequeño o un repentino desplazamiento del ion potasio intracelular darán lugar a un cambio importante de la cantidad y concentración de ion potasio del líquido extracelular. La captación celular de ion potasio es estimulada por la insulina. La relación recíproca entre los iones potasio e hidrógeno tiene una importancia particular. Muchos iones hidrógeno son tamponados en el interior de las células. Cuando la concentración de ion hidrógeno aumenta con el desarrollo de acidosis, el ion potasio se desplaza fuera de la célula para mantener la neutralidad eléctrica (fig. 2). Lo contrario puede suceder en una alcalosis metabólica. Estos cambios del ion hidrógeno causan alteraciones marcadas en la concentración de ion potasio en el plasma.

Las concentraciones de ion potasio en el plasma dicen poco acerca del contenido de ion potasio corporal, aunque en la práctica, cuando el equilibrio ácido-básico es fisiológico, los pacientes hipocaliémicos suelen tener una disminución de ion potasio.

A pesar de su baja concentración en el líquido extracelular, el ion potasio determina el potencial de membrana en reposo de las células. Los cambios en la concentración de ion potasio en el plasma significan que las células excitables, como las nerviosas y las musculares, pueden responder de forma diferente a los estímulos. En particular, como el corazón es fundamentalmente muscular y nervioso, una concentración de ion potasio en el plasma demasiado alta o demasiado baja puede tener consecuencias graves que afectan la vida.

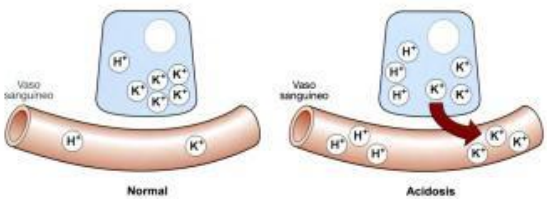


Fig. 2 **La hipercaliemia se asocia con acidosis.**

HIPERCALIEMIA

La hipercaliemia es la urgencia electrolítica más frecuente y más grave que se encuentra en la práctica clínica. La hipercaliemia causa debilidad muscular que puede ir precedida por parestesias. Sin embargo, la primera manifestación suele ser un paro cardíaco. Los signos cardíacos están precedidos por la aparición de una onda T alta o picuda en el electrocardiograma (fig. 3). Por encima de 7,0 mmol/L existe un riesgo importante de paro cardíaco. No obstante, los cambios del electrocardiograma en la hipercaliemia pueden simular otras condiciones como el infarto agudo de miocardio. Así, es importante medir la concentración de ion potasio en el plasma en los pacientes que han sufrido un paro cardíaco.

Las causas de hipercaliemia son las siguientes:

- *Insuficiencia renal.* Los riñones pueden no ser capaces de excretar una sobrecarga de ion potasio cuando el caudal de filtrado glomerular es muy bajo.
- *Deficiencia mineralcorticoide.* Esto se observa principalmente en la enfermedad de Addison o en pacientes que reciben antagonistas de la aldosterona. En estos pacientes existe un aumento del ion potasio corporal.
- *Acidosis.* La hipercaliemia se debe a una redistribución del ion potasio desde el líquido del espacio intracelular hasta el extracelular (fig. 2).
- *Liberación de ion potasio de células lesionadas.* Debido a la elevada concentración de ion potasio dentro de las células, el daño celular puede ocasionar que las concentraciones de ion potasio en el plasma sean muy altas, como en la rabdomiólisis (págs. 136-137), los traumatismos y la malignidad.

Material protegido por derechos de autor

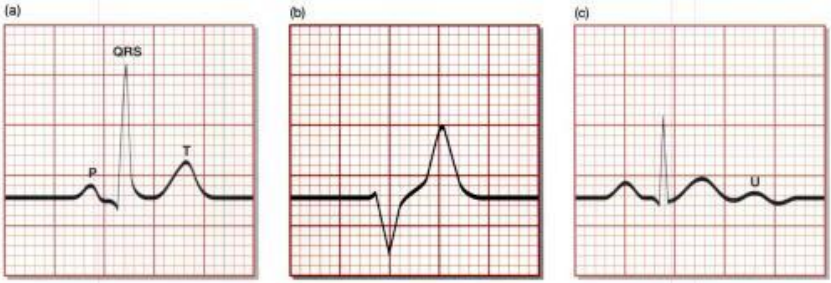


Fig. 3 **Cambios típicos del electrocardiograma asociados con hipercaliemia e hipocaliemia. (a)** Electrocardiograma fisiológico (derivación DII). **(b)** Paciente con hipercaliemia: se observa una onda T picuda y ensanchamiento del complejo QRS. **(c)** Paciente con hipocaliemia: se observa una onda T aplanada. Las ondas U son prominentes en todas las derivaciones.

Se suele observar un proceso falsamente elevado si ha ocurrido hemólisis al recoger la muestra o si ha existido retraso en la separación del suero del coágulo de sangre en la muestra.

Tratamiento

La forma más común de tratamiento de la hipercaliemia aguda es la perfusión de insulina y glucosa para desplazar el ion potasio al interior de las células. También puede administrarse una perfusión de gluconato de calcio para contrarrestar los efectos de la hipercaliemia. Con frecuencia es precisa la hemodiálisis para tratar la hipercaliemia grave. Cuando hay un incremento lento del ion potasio plasmático se puede detener o invertir mediante la administración oral de una resina de intercambio catiónico como el poliestirensulfonato de sodio.

HIPOCALIEMIA

Los principales efectos clínicos de la hipocaliemia son debilidad grave, hiporreflexia y arritmias cardíacas. Se observan cambios típicos en el electroencefalograma (fig. 3) y hay una sensibilidad aumentada a la digoxina. La hipocaliemia grave puede ser asintomática si se produce lentamente.

Las causas de hipocaliemia son las siguientes:

- *Pérdidas gastrointestinales.* El ion potasio se puede perder por el intestino a causa de vómitos, diarrea o fístula quirúrgica.
- *Pérdidas renales.* Éstas pueden derivar del riñón debido a enfermedad renal, administración de diuréticos o aumento de la producción de aldosterona.
- *Inducida por fármacos.* Los diuréticos tiazídicos y los corticoides son los más importantes. La carbenoxolona tiene actividad mineralcorticoide.
- *Alcalosis.* Una alcalosis puede causar un paso de potasio desde el líquido extracelular al intracelular.

Tratamiento

Las sales de potasio son desagradables de tomar por vía oral y suelen darse de forma profiláctica con una cobertura enteral. La diseminación intensa de ion potasio debe tratarse habitualmente mediante ion potasio intravenoso ya que los pacientes pueden tener una deficiencia de hasta más de 500 mmol.

El ion potasio intravenoso no debería administrarse a una velocidad superior a 20 mmol/h, excepto en casos extremos y bajo monitorización del electrocardiograma.

Nota clínica

El tratamiento con diuréticos tiazídicos suele producir disminución de ion potasio que resulta ser la razón de una alcalosis metabólica inexplicada.

Caso clínico 8

AB, un hombre de 55 años de edad, quedó atrapado durante 7 horas en un accidente ferroviario. Sufrió múltiples lesiones graves, incluyendo aplastamiento de ambos muslos, fracturas de la pelvis y laceraciones del cuero cabelludo. Al llegar al servicio de urgencias todavía estaba consciente y respiraba espontáneamente. El pulso era de 130/min y la presión arterial de 60/40 mmHg. Un perfil bioquímico básico dio los siguientes resultados:

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatininio]
		mmol/L			µmol/L
141	8,1	108	9	6,9	107

- ¿Cuáles son las prioridades en el tratamiento de este paciente?

Comentario en la página 152.

Trastornos del potasio

- El ion potasio es el principal catión intracelular, pero su pequeña cantidad en el líquido extracelular es importante para mantener el potencial de membrana del músculo y las células nerviosas.
- Los cambios en la concentración de ion potasio en el plasma pueden reflejar ganancias o pérdidas en el contenido de ion potasio corporal, o desplazamientos del ion potasio dentro y fuera de las células.
- La hipercaliemia puede afectar la vida, y la muerte puede producirse sin signos clínicos de alarma. Una concentración alta de ion potasio en el plasma se asocia con una función renal disminuida.
- La hipocaliemia suele estar causada por una pérdida gastrointestinal o renal excesiva de ion potasio.

Material protegido por derechos de autor

FLUIDOTERAPIA INTRAVENOSA

Tratar las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico es una situación de cada día en la práctica clínica y, sin embargo, suele ser un área a la que se presta poca atención en el cuidado adecuado del paciente. Tan sólo con un poco de atención, se pueden prevenir los problemas si se siguen algunas recomendaciones generales.

PLANIFICACIÓN DE LA FLUIDOTERAPIA: VALORACIÓN DEL PACIENTE

Historia

Como siempre, cualquier ejercicio clínico se empieza hablando con el paciente, si es posible. Los conceptos importantes a revisar son las enfermedades cardíacas o renales y una historia de pérdida de líquido como vómitos o diarrea. Náuseas, cefalea o confusión también son importantes como se comenta más adelante.

Exploración

Los volúmenes de los diversos compartimentos de líquido se pueden valorar clínicamente en cierta medida. Se puede obtener un índice del volumen plasmático a partir de la presión arterial, el pulso, la presión venosa yugular y la presión venosa central. El volumen intersticial puede evaluarse buscando la presencia de edema. El compartimento de líquido intracelular es el más difícil de valorar clínicamente, pero la evidencia de alteración de la función cerebral puede ser importante.

Otros factores importantes que conducen a un posible desequilibrio hidroelectrolítico son la presencia de fiebre, aspiración nasogástrica, drenajes quirúrgicos y fístulas o ventilación artificial.

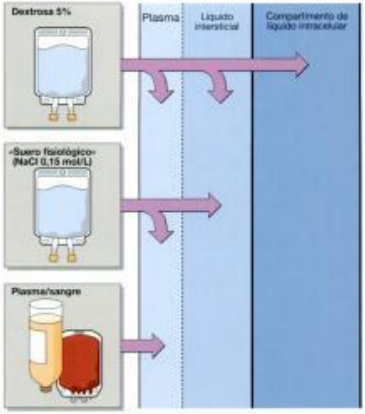


Fig. 1 **Aquí se muestran los tres tipos de líquido habitualmente empleados en fluidoterapia con su diferente participación en la composición de los compartimentos líquidos corporales.**

Resultados bioquímicos

La medición de las concentraciones de electrólitos en el plasma (Na^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-) puede aportar información útil a la obtenida clínicamente, pero nunca debería contemplarse de forma aislada del conjunto del cuadro clínico. La concentración de ion sodio en el plasma se suele considerar como un indicador del volumen de agua del líquido extracelular más que de la cantidad de ion sodio en el líquido extracelular. Puede asociarse una profunda disminución del volumen del líquido extracelular con una hiponatremia, hipernatremia o con una concentración de ion sodio en el plasma fisiológico, porque la pérdida de líquidos por varias vías es isotónica, es decir, que se pierde agua y sodio de forma conjunta. La concentración de ion potasio en el plasma puede cambiar como resultado de cambios en el contenido de ion potasio corporal o por desplazamientos dentro, o fuera, de las células. En este último caso, la concentración de ion potasio en el plasma suele reflejar cambios en el pH del plasma, más que la ganancia o pérdida de ion potasio corporal.

CÓMO ADMINISTRAR LÍQUIDOS

La forma más fácil y mejor de efectuar el recambio de líquido es mediante la vía oral. En la práctica esto es a menudo imposible o indeseable, especialmente si los pacientes tienen una deficiencia electrolítica establecida. Las sales, sobre todo las sales de potasio, son muy desagradables de ingerir por vía oral y suelen causar un trastorno gastrointestinal.

QUÉ LÍQUIDOS ADMINISTRAR

Cuando se ha decidido instaurar una fluidoterapia intravenosa, algunos principios generales determinan los líquidos que se pueden usar (fig. 1):

- El *agua* debería administrarse en forma de solución de glucosa al 5%, ya que el agua pura en perfusión puede hemolizar las células sanguíneas al entrar en la vena. La adición de glucosa convierte el agua en isotónica, pero la glucosa se metaboliza rápidamente. El agua que permanece se distribuirá de forma igual por todos los compartimentos corporales y participará tanto en el líquido extracelular como en el líquido intracelular. Este líquido está indicado, por tanto, para reponer deficiencias del agua corporal total más que deficiencias específicas del volumen del líquido extracelular.
- El *«suero fisiológico»* (NaCl 0,15 mol/L) se distribuirá en el líquido extracelular. Esta solución está indicada, por tanto, para reponer deficiencias en el volumen del líquido extracelular y participará tanto en el volumen plasmático y en el volumen del espacio intersticial.
- *Plasma, sangre o expansores del plasma*, sólo reponen las deficiencias en el volumen del compartimento plasmático.

Estos tres, junto con el hidrogenocarbonato de sodio al 1,26% y los suplementos de potasio, son todo lo que se necesita en la relación de líquidos intravenosos. Aunque se dispone de muchas otras soluciones, sólo deberían emplearse después de haberlo meditado cuidadosamente y con una experiencia clínica adecuada.

QUÉ CANTIDAD ADMINISTRAR

Al prescribir la fluidoterapia existen dos objetivos principales:

- Para compensar las pérdidas que ya se han producido tanto de líquido como de electrólitos.
- Para avanzar las pérdidas que ocurrirán en las próximas 24 h.

Al intentar conseguir esto es esencial considerar:

- ¿Cuáles son las pérdidas insensibles?
- ¿Cuáles son las pérdidas medidas?

Pérdidas insensibles

Las pérdidas insensibles son las que tienen lugar en todas las personas a partir de la piel, la respiración y las heces normales. Habitualmente no se miden y suman alrededor de 800 mL/d. Por supuesto, este volumen puede aumentar enormemente en situaciones anormales, por ejemplo, en la sudación excesiva o la ventilación artificial.

Pérdidas medidas

Las pérdidas medidas son orina, drenajes quirúrgicos y fístulas, vómitos y diarrea. Estos volúmenes deberían registrarse detalladamente en la gráfica de balance de líquidos y serán importantes para valo-

Material protegido por derechos de autor

rar las necesidades futuras. La composición de electrólitos de estos líquidos también puede ser importante, por ejemplo, el líquido gastrointestinal puede contener una gran cantidad de ion potasio o hidrogenocarbonato.

Los líquidos intravenosos se presentan habitualmente en unidades de 500 mL. Las pérdidas y las deficiencias estimadas solamente son orientaciones irregulares. Raramente es posible hacer una estimación más exacta que ± 500 mL de agua y ± 75 mmol de ion sodio. Las deficiencias de ion potasio no pueden estimarse exactamente. Sin embargo, si un paciente tiene clínicamente el aspecto de una deficiencia de ion potasio sin una alteración del equilibrio ácido-básico, la pérdida de ion potasio corporal será superior a 500 mmol.

El margen de seguridad suele ser amplio porque el organismo puede manejar casi cualquier sobrecarga parenteral dado que los riñones y el corazón funcionan normalmente. Sin embargo, en los pacientes con una enfermedad cardíaca o renal conocida, o en los ancianos o los niños muy pequeños, debe tenerse mucho más cuidado con la prescripción de líquidos intravenosos.

MONITORIZACIÓN DE LA FLUIDOTERAPIA INTRAVENOSA

El empleo de líquidos intravenosos puede que no consiga corregir el desequilibrio hidroelectrolítico, y el tratamiento puede dar lugar a otros trastornos si no se monitoriza adecuadamente. Esto debería incluir:

- Valoración clínica.
- Pulso, presión arterial, presión venosa yugular y presión venosa central si están indicados.
- Masa corporal.
- Gráficos de balance de líquidos.
- Concentraciones de los electrólitos en el plasma.

Nota clínica

Evaluar el estado hidroelectrolítico de un paciente debe hacerse en gran parte, si no totalmente, con una valoración clínica más que una interpretación bioquímica. Observe al paciente de la figura 2 y piense en la información de la que dispone. Su respuesta puede incluir consideraciones sobre lo siguiente:

- Registros del caso (detalles de la historia del paciente, exploración).
- Exploración del paciente (presión venosa yugular, presión venosa central, pulso, presión arterial, presencia de edema, sonidos torácicos, turgencia de la piel).
- Balance de líquidos y hojas de enfermería (presión arterial, pulso, temperatura, entradas y salidas de líquidos).
- Sonda nasogástrica y drenaje de la herida quirúrgica además de la bolsa de diuresis.
- Presencia de fluidoterapia intravenosa (tipo, volumen).
- Temperatura ambiente (termómetro de pared).

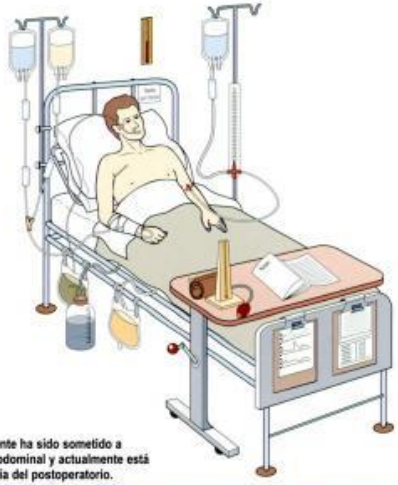


Fig. 2 **Este paciente ha sido sometido a cirugía mayor abdominal y actualmente está en el segundo día del postoperatorio.**

Caso clínico 9

En el postoperatorio de una intervención, se observó que una mujer de 62 años de edad estaba cada vez más débil. No había evidencia de fiebre, hemorragia o infección. La presión arterial era 120/80 mmHg. Antes de la operación las concentraciones de los electrólitos en el plasma eran fisiológicas, así como la función renal y el sistema cardiovascular. Tres días después de la intervención se repitieron las mediciones.

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$ mmol/L	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatinina] µmol/L
125	4,2	77	32	21,4	145

Osmolalidad en la orina casual = 920 mmol/kg
Concentración de Na^+ en la orina < 10 mmol/L
Concentración de K^+ en la orina = 15 mmol/L

- ¿Cuál es la fisiopatología que se esconde detrás de estos hallazgos?
- ¿Qué otra información se necesita para prescribir la fluidoterapia adecuada?

Comentario en la página 152.

Fluidoterapia intravenosa

- La fluidoterapia intravenosa suele emplearse para corregir el desequilibrio de líquidos y electrólitos.
- Las normas más sencillas para la fluidoterapia intravenosa son las siguientes:
  - Primero valorar clínicamente al paciente, después prestar atención bioquímica sobre todo a las funciones cardíaca y renal.
  - Emplear soluciones sencillas.
  - En los líquidos prescritos, intentar reponer las deficiencias y adelantarse a las pérdidas futuras.
  - Monitorizar al paciente de cerca durante todo el tiempo que dure la fluidoterapia.

Material protegido por derechos de autor

EXAMEN BIOQUÍMICO DE LA FUNCIÓN RENAL (1)

FUNCIONES DEL RIÑÓN

La unidad funcional del riñón es el nefrón, que se muestra en la figura 1. Los riñones regulan el volumen del líquido extracelular y la composición en electrólitos para compensar las amplias variaciones diarias en la entrada de agua y electrólitos. Forman orina, en la que se excretan los productos de desecho potencialmente tóxicos. Por tanto, las funciones de los riñones son las siguientes:

- Regulación del agua, los electrólitos y el equilibrio ácido-básico.
- Excreción de los productos del metabolismo de las proteínas y los ácidos nucleicos.

Los riñones también son órganos endocrinos, y producen una serie de hormonas, y están sujetas al control de otras (fig. 2). La vasopresina actúa influyendo en el balance hídrico y la aldosterona afecta la reabsorción de ion sodio en el nefrón. La paratirina promueve la reabsorción tubular de ion calcio, la excreción de fosfato y la síntesis de calcitriol, que regula la absorción de ion calcio por el intestino. La renina es una enzima que se produce en las células yuxtaglomerulares y cataliza la formación de proangiotensina a partir del angiotensinógeno. La peptidil-dipeptidasa A («enzima conversora de la angiotensina») transforma la proangiotensina en angiotensina, que estimula la síntesis de aldosterona. La eritropoyetina, una hormona peptídica, induce la formación de hemoglobina. Las funciones endocrinas del riñón se mantienen clínicamente intactas hasta los estadios finales de la insuficiencia renal.

Es conveniente comentar la función renal en términos de la valoración de la función *glomerular* y *tubular*.

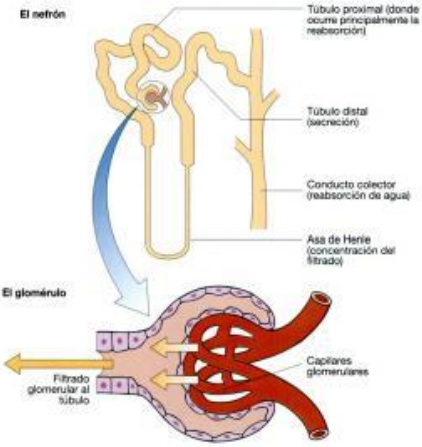


Fig. 1 **Representación esquemática de un nefrón.**

PRUEBAS DE FUNCIÓN GLOMERULAR

El filtrado glomerular es un ultrafiltrado del plasma, y tiene la misma composición que el plasma sin la mayoría de las proteínas. El plasma se filtra en el glomérulo con un caudal de aproximadamente 140 mL/min. Un caudal de filtrado glomerular fisiológico dependerá de si existe un flujo y una presión arterial renal fisiológica. El caudal de filtrado glomerular está directamente relacionado con el tamaño corporal y, por tanto, es mayor en los hombres que en las mujeres. También se ve afectado por la edad, siendo menor en los ancianos.

Si el caudal de filtrado glomerular desciende debido a restricción del aporte sanguíneo renal o como resultado de la destrucción de los nefrones por una enfermedad renal, se produce retención en la sangre de los productos de desecho del metabolismo. En la enfermedad crónica, se consigue un «estado constante» con una elevación continua de la concentración de urea y creatininio. A medida que progresa la enfermedad renal, las concentraciones de urea y creatininio pueden aumentar lentamente durante varios meses.

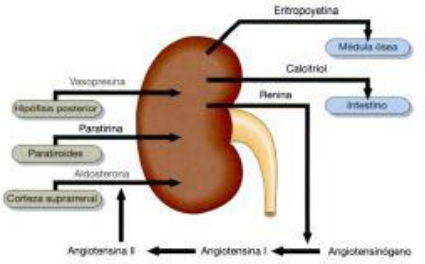


Fig. 2 **Relaciones endocrinas del riñón.**

Aclaramiento

El problema es cómo medir el caudal de filtrado glomerular. Es útil considerar primero el concepto de *depuración*. Supongamos cualquier componente del plasma que también está presente en la orina. La cantidad excretada se puede calcular midiendo la concentración en la orina (*U*, en mmoles por litro) y multiplicándola por el volumen de orina recogida en un tiempo determinado (*V*, en litros en un período de 24 h). Así, la cantidad excretada en la orina es *U* x *V*. El volumen de plasma que contendría esta cantidad se puede calcular dividiendo la cantidad excretada (*U* x *V*) entre la concentración del componente del plasma (*P*).

$$Volumen\ de\ plasma = \frac{U \times V}{P}$$

Éste es el volumen de plasma que debería ser completamente depurado del componente en el tiempo especificado para obtener la cantidad detectada en la orina. Ésta es la depuración de este componente.

El caudal máximo al cual se puede depurar el plasma de cualquier componente es igual al caudal de filtrado glomerular. Esto debería calcularse a partir de la depuración de algún componente del plasma que se filtra libremente en el glomérulo y no es reabsorbido ni secretado en el túbulo. El EDTA-^{51}Cr o la inulina (un glúcido vegetal) pueden ser perfundidos y empleados para medir el caudal de filtrado glomerular, pero en la práctica el creatininio, que ya está presente en la sangre como un producto del metabolismo muscular, cumple casi exactamente los requisitos anteriores.

Depuración de creatininio

Se puede calcular un caudal de filtrado glomerular estimado a partir de la cantidad de creatininio de una muestra de orina recogida durante 24 h y la concentración en el plasma en este período. La depuración de creatininio del plasma está relacionada directamente con el caudal de filtrado glomerular siempre que:

Material protegido por derechos de autor

- El volumen de orina se recoja cuidadosamente.
- No haya presencia de metilcetona o proteinuria importante que interfiera con la medición de la concentración de creatininio.

El caudal de filtrado glomerular (CFG) se calcula de la siguiente forma:

$$CFG = \frac{U \times V}{P}$$

U = concentración de creatininio en la orina
P = concentración de creatininio en el plasma o suero

Observe que todos los valores deberían estar en las mismas unidades. La concentración de creatininio en la orina suele expresarse en mmol/L, y la concentración de creatininio en el plasma en µmol/L, de forma que el primero debería multiplicarse por 1000 o el segundo dividirse por 1000 para hacer el cálculo correctamente.

V = caudal de excreción de orina en mL/min

Un error frecuente es considerar *V* como el volumen de orina, pero no lo es. Es el volumen de orina recogida en 24 h y el resultado se divide entre 24 x 60 para obtener el volumen producido por minuto, que es como suele expresarse el caudal de filtrado glomerular.

Creatininio y urea en el plasma

Las concentraciones de creatininio y urea en el plasma se usan como medidas cómodas, aunque poco sensibles, de la función glomerular.

La figura 3 muestra cómo debe descender el caudal de filtrado glomerular hasta alrededor de la mitad de su valor normal para que se aprecie un incremento de la concentración de creatininio en el plasma. Por tanto, una concentración de creatininio en el plasma dentro del intervalo de referencia no significa necesariamente que todo esté bien. Los intervalos de referencia variarán con la edad y la masa corporal. Por ejemplo, supongamos una persona asintomática que presenta una concentración de creatininio en el plasma de 130 µmol/L:

- En una mujer joven esto podría ser anormal y precisa seguimiento para descartar una enfermedad renal.
- En un hombre joven musculoso éste es el resultado esperado.
- En una persona anciana éste es un reflejo de la disminución fisiológica del caudal de filtrado glomerular con la edad.

La concentración de urea en el plasma es menos útil como medida de la función glomerular. La ingestión de proteínas en la dieta afecta la concentración de urea en el plasma. El sangrado gastrointestinal causará un incremento de la urea en el plasma y esto no significa que la función glomerular esté afectada.

La urea se reabsorbe en los túbulos. Esta reabsorción aumenta cuando el caudal de flujo urinario es bajo. La mayoría de los laboratorios miden tanto la concentración de creatininio como la de urea en el plasma. La razón de las dos es muy útil en el estudio de los trastornos renales (págs. 30-33).

Proteinuria

La membrana basal glomerular no suele dejar pasar a la albúmina y las grandes proteínas. Una pequeña cantidad de albúmina, generalmente menos de 25 mg/24 h, se encuentra en orina. Cuando se detectan cantidades superiores, mayores de 250 mg por 24 h, es que ha tenido lugar una lesión importante de la membrana glomerular. La medida de la excreción de proteína en orina debería hacerse siempre con orina recogida durante 24 h.

La excreción de albúmina en el intervalo 25 a 300 mg/24 h se denomina *microalbuminuria* (pág. 59). La proteinuria tubular se comenta en las páginas 28-29.

RECOGIDA DE ORINA

No se tiene en cuenta suficientemente que el mayor error en la medición de la depuración de creatininio y, por tanto, en la medición de la excreción urinaria diaria de cualquier metabolito, radica en la *recogida de la muestra de orina durante el período de tiempo adecuado*. La tecnología más sofisticada está al servicio de los pacientes y de la capacidad del personal para asegurar que se obtiene una muestra de orina correcta. Debería hacerse de la forma que se expone a continuación.

A una hora determinada, por ejemplo, las 8:00 de la mañana, se le pide al paciente que vacíe su vejiga. *Esta orina se desecha.* Toda la orina producida durante el resto del día y la noche se recoge en un recipiente apropiado. El día siguiente, a la misma hora, se vacía la vejiga de nuevo y la orina se añade al recipiente para completar la recogida de orina de 24 h.

Caso clínico 10

Un hombre de 35 años de edad presenta dolor lumbar y tiene una concentración de creatininio en el plasma de 150 mmol/L. Se recogen 2160 mL de orina en 24 h y se encuentra una concentración de creatininio de 7,5 mmol/L.

- **Calcular la depuración de creatininio y comentar los resultados.**

Posteriormente el personal de enfermería informó de un error en el tiempo de recogida de la orina: el tiempo de recogida fue de 17 h.

- **¿Cómo afecta esto al resultado y a su interpretación?**

Comentario en la página 152.

Nota clínica

El caudal de filtrado glomerular, como las frecuencias cardíaca y respiratoria, fluctúa a lo largo del día. Un cambio en dicho caudal de hasta el 20% entre dos resultados de depuración de creatininio consecutivos puede no indicar un cambio en la función renal.

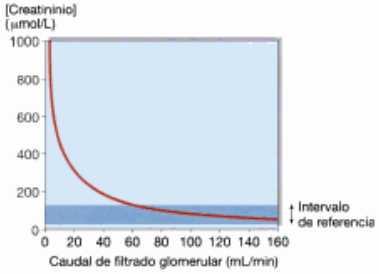


Fig. 3 La relación entre el caudal de filtrado glomerular y la concentración de creatininio en el plasma. El caudal de filtrado glomerular puede disminuir constantemente antes que la concentración de creatininio aumente en el plasma de forma significativa.

Valoración de la función glomerular

- La capacidad de los riñones para filtrar plasma en los glomérulos puede evaluarse mediante la medición de la depuración de creatininio, que se aproxima al caudal de filtrado glomerular.
- La concentración de creatininio en el plasma es un indicador poco sensible de la función renal, y puede que no esté elevado hasta que el caudal de filtrado glomerular haya caído por debajo del 50% de lo normal. Cuando la concentración de creatininio en el plasma es anormal, los cambios en su concentración reflejan los cambios en el caudal de filtrado glomerular.
- Grandes cantidades de proteínas en una muestra de orina pueden indicar lesión glomerular.
- El mayor error en la medición de la excreción urinaria de cualquier metabolito para la que se requiere una muestra de orina recogida durante un tiempo largo está en su recolección.

Material protegido por derechos de autor

EXAMEN BIOQUÍMICO DE LA FUNCIÓN RENAL (2)

FUNCIÓN TUBULAR RENAL

Los glomérulos poseen un eficiente mecanismo de filtración para librar al cuerpo de los productos de desecho y las sustancias tóxicas. Para permitir que no se pierdan del organismo los componentes importantes como agua, ion sodio, glucosa y aminoácidos, la reabsorción tubular debe ser igualmente eficiente. Por ejemplo, cada día pasan 180 litros de líquido a través del filtrado glomerular y más del 99% de ellos se recuperan. En comparación con el caudal de filtrado glomerular como valoración de la función glomerular, no existen pruebas fáciles de realizar que midan la función tubular de una forma cuantitativa.

DISFUNCIÓN TUBULAR

Algunos trastornos de la función tubular son hereditarios, por ejemplo, algunos pacientes son incapaces de reducir su pH urinario por debajo de 6,5, a causa de un fallo específico en la secreción de iones hidrógeno. La lesión tubular renal suele ser secundaria a otras alteraciones como la exposición a metales pesados o fármacos nefrotóxicos o la amiloidosis.

INVESTIGACIÓN DE LA FUNCIÓN TUBULAR

Mediciones de la osmolalidad en el plasma y la orina

De todas las funciones tubulares, la que está más habitualmente afectada por la enfermedad es la capacidad de concentración de la orina. Si los túbulos y los conductos colectores funcionan de forma correcta, y si existe vasopresina, serán capaces de reabsorber agua. Esto se puede cuantificar midiendo la concentración de la orina. Se puede realizar cómodamente midiendo la osmolalidad y comparándola después con la del plasma. En las personas sanas con una ingestión media de líquidos, la razón entre la osmolalidad de la orina y del plasma suele estar entre 1,0 y 3,0. En otras palabras, la orina está más concentrada que el plasma. Cuando dicha razón es 1,0 o menos, los túbulos renales no están reabsorbiendo agua.

Prueba de restricción hídrica

Las causas de poliuria se resumen en la tabla 1. En ocasiones, puede ser necesario privar a un paciente de agua en un intento por encontrar la causa de la poliuria excesiva. La prueba de restricción hídrica supone la privación completa de líquido durante un período de 24 h, y la medición de la osmolalidad de todas las muestras de orina recogidas durante las 12 h siguientes a la prueba. Se debe alcanzar una osmolalidad superior a 700 mmol/kg y la razón entre la osmolalidad de la orina y del plasma debe ser 2,0 o superior. En la poliuria de la diabetes insípida, en la que falta la vasopresina, la razón debe mantenerse entre 0,2 y 0,7 incluso después de la restricción hídrica. En la poliuria asociada con los llamados «bebedores compulsivos de agua», la razón puede ser fisiológica sin restricción de agua, pero aumenta después de ella. En algunos hospitales esta forma de prueba de concentración requiere la restricción de agua durante la noche (desde las 8 de la tarde hasta las 10 de la mañana) y la medición de la osmolalidad de la orina evacuada por la mañana.

En la práctica, la prueba de restricción hídrica es extremadamente desagradable para el paciente. Es potencialmente peligrosa si hay una incapacidad importante para retener agua. La prueba debe interrumpirse si la pérdida de peso supera los 3 kg o si se eliminan más de 3 L de orina.

La administración de vasopresina en forma del análogo sintético acetato de desmopresina dará lugar a una concentración urinaria aumentada (osmolalidad superior a 700 mmol/kg) si la imposibilidad para concentrar se debe a diabetes insípida. No se obtendrá respuesta si los receptores de vasopresina no pueden responder a la hormona. Ésta se denomina *diabetes insípida nefrogénica*.

Prueba de carga ácida

La prueba de carga ácida se emplea a veces para el diagnóstico de las acidosis tubulares renales, condiciones en las que la acidosis metabólica deriva de una disminución de la secreción tubular de iones hidrógeno. El cloruro de amonio se administra por vía oral en cápsulas de gelatina. Se recogen todas las muestras de orina de las 8 h siguientes. Si la función renal es normal, el pH de al menos una muestra debe ser inferior a 5,3. En caso de un diagnóstico difícil, si es preciso se miden las excreciones de ácido valorable y amonio y la concentración de hidrogenocarbonato en el suero. Esta prueba no debe realizarse en pacientes que ya están acidóticos o que tienen alguna enfermedad hepática.

Tabla 1 **Causas de poliuria**

Causa	Osmolalidad urinaria	Osmolalidad plasmática
	mmol/kg	
Carga osmótica aumentada, por ejemplo, debido a glucosa	Unos 500	Unos 310
Ingestión de agua aumentada	< 200	Unos 280
Diabetes insípida	< 200	Unos 300
Diabetes insípida nefrogénica	< 200	Unos 300

La acidosis tubular renal puede caracterizarse de la siguiente forma:

- *Tipo I.* Hay una secreción defectuosa de ion hidrógeno en el túbulo distal que puede ser hereditaria o adquirida.
- *Tipo II.* La capacidad para reabsorber hidrogenocarbonato en el túbulo proximal está reducida.
- *Tipo IV.* La reabsorción de hidrogenocarbonato por el túbulo renal está afectada como consecuencia de la deficiencia de aldosterona, defectos en los receptores de la aldosterona o fármacos que bloquean la acción de la aldosterona.

No existe un tipo III independiente de acidosis tubular renal.

Proteinuria específica

Las causas de proteinuria se resumen en la figura 1. Ya se ha mencionado que las proteínas en la orina son un indicador de la existencia de glomérulos con fugas (págs. 26-27). La β_2-microglobulina y la α-microglobulina son proteínas de masa molar pequeña que se filtran en los glomérulos y suelen ser reabsorbidas por las células tubulares. Una concentración aumentada de estas proteínas en la orina es un indicador sensible de lesión de las células tubulares renales.

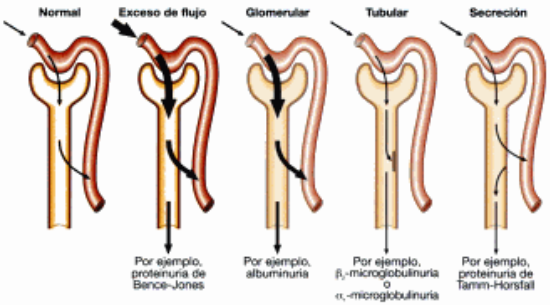


Fig. 1 **Clasificación de la proteinuria.**

Material protegido por derechos de autor

Glucosuria

La presencia de glucosa en la orina cuando la concentración de glucosa en la sangre es *fisiológica* suele reflejar la incapacidad de los túbulos para reabsorber la glucosa debido a una lesión tubular específica. Aquí, se ha alcanzado el umbral renal (la capacidad de los túbulos para reabsorber la sustancia en cuestión). Esto se denomina glucosuria renal y es un trastorno benigno. La glucosuria también puede presentarse en asociación con otros trastornos de la función tubular: el síndrome de Fanconi.

Aminoaciduria

Normalmente, los aminoácidos del filtrado glomerular se reabsorben en los túbulos proximales. Pueden existir en la orina en cantidad excesiva cuando la concentración en el plasma supera el umbral renal o si existe un fallo específico de los mecanismos de reabsorción tubular, como en el trastorno metabólico heredado llamado cistinuria, o más habitualmente por una lesión tubular renal adquirida.

DEFECTOS TUBULARES ESPECÍFICOS

Síndrome de Fanconi

El término *síndrome de Fanconi* se emplea para describir la aparición de defectos tubulares generalizados como acidosis tubular renal, aminoaciduria y proteinuria tubular. Puede ocurrir como resultado de una intoxicación por metales pesados o a causa de los efectos de toxinas y enfermedades metabólicas hereditarias como la cistinosis.

Fig. 2 **Cálculos urinarios.**

Litiasis renal

La litiasis renal produce dolor y malestar intensos y es una causa frecuente de obstrucción del tracto urinario (fig. 2). El análisis químico de los cálculos urinarios es importante en el estudio de la causa de su formación. Los tipos de cálculos urinarios son los siguientes:

- *Fosfato cálcico:* puede ser una consecuencia de hiperparatiroidismo primario o acidosis tubular renal.
- *Magnesio, amonio y fosfato:* suelen asociarse con infecciones del tracto urinario.
- *Oxalato:* puede ser una consecuencia de hiperoxaluria.
- *Ácido úrico:* puede ser una consecuencia de hiperuricemia (págs. 134-135).
- *Cistina:* es rara y un signo del trastorno metabólico hereditario llamado cistinuria (páginas 146-147).

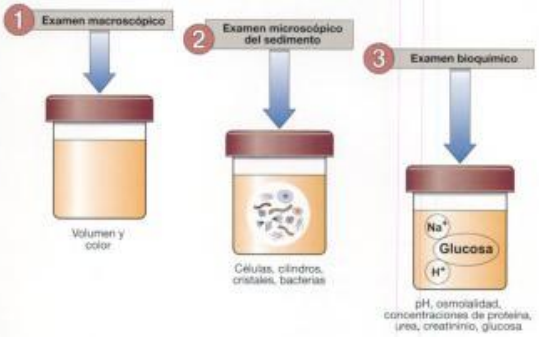


Fig. 3 **El lugar de los exámenes bioquímicos en el examen general de la orina.**

EXAMEN DE LA ORINA

El examen de la orina de un paciente no debe restringirse al examen bioquímico. La figura 3 resume las formas cómo se puede examinar la orina para ayudar en la valoración del paciente con enfermedad renal.

Nota clínica

La proteinuria ortostática, o postural, es frecuente en los adolescentes. Es un cuadro benigno en el que la proteinuria se produce sólo cuando la persona está de pie, y es el resultado de un aumento de la presión hidrostática en las venas renales.

Caso clínico 11

RS, una mujer de 30 años de edad, sufrió una fractura de cráneo en un accidente. No tenía otras lesiones importantes, ni una pérdida significativa de sangre y el sistema cardiovascular era estable. Estuvo inconsciente durante 2 días después del accidente. El cuarto día de ingreso en el hospital se observó que estaba produciendo grandes cantidades de orina y se quejaba de sed. Los datos bioquímicos fueron:

[Na$^+$]	[K$^+$]	[Cl$^-$]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatininio]	[Glucosa]
		mmol/L			μmol/L	mmol/L
150	3,6	106	25	5,5	80	5,4

Osmolalidad sérica = 310 mmol/kg
Osmolalidad urinaria = 110 mmol/kg
Excreción de orina = 8 L/d

- ¿Es precisa una prueba de restricción hídrica para hacer el diagnóstico en esta paciente?

Comentario en la página 153.

Valoración de la función renal

- El examen bioquímico de la orina es tan sólo un aspecto del examen general de la orina.
- Una comparación de los resultados de medir la osmolalidad en el suero y en la orina indicará si un paciente tiene capacidad para concentrar la orina.
- Existen pruebas específicas para medir la capacidad de concentración urinaria y la capacidad para excretar una carga ácida.
- La presencia de proteínas de masa molar pequeña en la orina indica lesión tubular.
- El análisis químico de los cálculos renales es importante en la investigación de su etiología.

Material protegido por derechos de autor

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal es la interrupción de la función del riñón. En la insuficiencia renal aguda, el riñón falla durante un período de horas o días. La insuficiencia renal crónica se desarrolla durante meses o años y puede dar lugar a una insuficiencia renal terminal. La insuficiencia renal aguda puede resolverse y se recupera la función renal, pero la insuficiencia renal crónica es irreversible.

ETIOLOGÍA

La insuficiencia renal aguda deriva de una serie de problemas que afectan los riñones o la circulación renal. Suele presentarse como un deterioro repentino de la función renal indicado por el aumento rápido de las concentraciones de urea y creatininio en el plasma. La insuficiencia renal aguda es frecuente en las personas gravemente enfermas, por lo que es importante la monitorización seriada de la función renal para su detección precoz en este grupo de pacientes. Generalmente, la excreción de orina (diuresis) desciende por debajo de los 400 mL/d, y se confirma que el paciente tiene oliguria. Puede ser que el paciente no produzca orina en absoluto y entonces se confirma que padece anuria. A veces la diuresis se mantiene alta cuando predomina la disfunción tubular.

La insuficiencia renal se puede clasificar en (fig. 1):

- *Prerrenal:* el riñón no puede recibir un aporte suficiente de sangre.
- *Posrenal:* el drenaje urinario de los riñones es afectado como consecuencia de una obstrucción.
- *Renal:* lesión intrínseca del tejido renal. Esto puede deberse a diversas enfermedades, o la lesión renal puede ser consecuencia de trastornos prolongados prerrenales o posrenales.

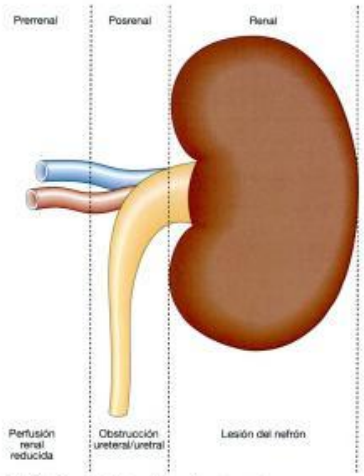


Fig. 1 **Clasificación de la insuficiencia renal aguda.**

DIAGNÓSTICO

En casi todos los casos la historia clínica y la presentación indicarán que un paciente tiene, o puede desarrollar, una insuficiencia renal aguda. La primera etapa en la valoración del paciente con insuficiencia renal aguda es identificar cualquier factor pre o posrenal que pueda corregirse fácilmente y permita recuperar la función renal. La historia y la exploración del paciente, incluyendo la presencia de otras enfermedades graves, la historia de consumo de fármacos y el curso del inicio de la insuficiencia renal aguda, pueden proporcionar claves importantes. Es importante observar que en las primeras 24 h de la insuficiencia renal aguda las magnitudes plasmáticas y urinarias pueden no mostrar ninguna anomalía. Los factores que precipitan la insuficiencia prerrenal suelen asociarse con una reducción del volumen efectivo del líquido extracelular y son los siguientes:

- Volumen plasmático disminuido debido a pérdida de sangre, quemaduras, vómitos prolongados o diarrea.
- Gasto cardíaco disminuido.
- Factores locales como una oclusión de la arteria renal.

Los factores prerrenales dan lugar a disminución de la perfusión renal y reducción del caudal de filtrado glomerular. Tanto la vasopresina como la aldosterona se segregan al máximo y se produce un pequeño volumen de orina concentrada.

Los hallazgos bioquímicos en la insuficiencia prerrenal son los siguientes:

- *Las concentraciones de urea y de creatininio en el plasma están aumentadas.* La de la urea está aumentada proporcionalmente más que la del creatininio debido a su reabsorción por las células tubulares, especialmente si la excreción de orina es baja. Esto da lugar a una concentración de urea relativamente más alta que la del creatininio que no se reabsorbe.
- *Acidosis metabólica:* debido a la incapacidad del riñón para excretar iones hidrógeno.
- *Aumento de la concentración de ion potasio en el plasma:* debido a disminución de la tasa de filtración glomerular y acidosis.
- *Una osmolalidad urinaria elevada.*

Los factores posrenales causan disminución de la función renal, porque la presión efectiva de filtración en los glomérulos está disminuida por la presión retrógrada producida por el bloqueo. Las causas son las siguientes:

- Litiasis renal.
- Carcinoma de cérvix, de próstata y, a veces, de vejiga.

Si estos factores pre o posrenales no se corrigen, los pacientes presentarán una lesión renal intrínseca (necrosis tubular aguda).

Necrosis tubular aguda

La necrosis tubular aguda puede aparecer en ausencia de una insuficiencia prerrenal o posrenal preexistente. Las causas son:

- Pérdida aguda de sangre en un traumatismo grave.
- Choque séptico.
- Enfermedad renal específica, como la glomerulonefritis.
- Nefrotoxinas, como los aminoglucósidos o analgésicos.

Los pacientes en las primeras etapas de la necrosis tubular aguda pueden tener tan sólo las concentraciones de urea y creatininio en el plasma levemente aumentadas, que después aumentan rápidamente durante algunos días, en contraste con el aumento lento durante meses y años que se observa en la insuficiencia renal crónica.

Puede ser difícil decidir el motivo de la oliguria de un paciente. Los signos bioquímicos que distinguen la insuficiencia prerrenal de la lesión renal intrínseca se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Signos bioquímicos en el diagnóstico diferencial del paciente con oliguria

Signo bioquímico	Insuficiencia prerrenal	Lesión renal intrínseca
Concentración de ion sodio en la orina	< 20 mmol/L	> 40 mmol/L
Concentración de urea en la orina/Concentración de urea en el plasma	> 10:1	< 3:1
Osmolalidad en la orina/ Osmolalidad en el suero	> 1,5:1	< 1,1:1

Material protegido por derechos de autor

TRATAMIENTO

Los aspectos importantes en el tratamiento del paciente con insuficiencia renal aguda son los siguientes:

- *La corrección de los factores prerrenales, si existen, mediante la reposición de la deficiencia del volumen del líquido extracelular.* Se debe evitar que el paciente reciba una sobrecarga de líquido. En la insuficiencia cardíaca pueden estar indicados los agentes inotrópicos.
- *Tratamiento de la enfermedad subyacente* (por ej., para controlar la infección).
- *Monitorización bioquímica.* Las gráficas diarias de balance de líquidos proporcionan una valoración del volumen de líquido corporal. La concentración de creatininio en el plasma indica el grado de afectación del caudal de filtrado glomerular y el grado de deterioro o mejoría. Debe monitorizarse estrechamente la concentración de ion potasio en el plasma.
- *Diálisis.* Las indicaciones de diálisis incluyen una concentración de ion potasio en el plasma que aumenta rápidamente, acidosis grave y sobrecarga de líquido.

RECUPERACIÓN

Puede haber tres fases distintas en el curso clínico de mejora de un paciente con insuficiencia renal aguda (fig. 2). Una fase inicial de oliguria, en la que predomina la afectación glomerular. Se sigue de una fase diurética en la que la diuresis está elevada, mientras que la función glomerular mejora, pero la función tubular sigue afectada. Durante la fase de recuperación, puede reaparecer la función renal completa. Es necesaria una monitorización cuidadosa clínica y bioquímica durante el curso de la enfermedad del paciente.

Se debe observar que inicialmente las concentraciones de urea y de creatininio en el plasma pueden ser normales en la insuficiencia renal aguda. El potasio sérico suele aumentar muy rápidamente en los pacientes catabólicos, con o sin lesión tisular, y disminuye rápidamente cuando aumenta la excreción de orina. El volumen de orina no puede relacionarse con el caudal de filtrado glomerular. Las concentraciones de urea y creatininio en el plasma se mantienen altas durante la fase diurética, ya que el caudal de filtrado glomerular todavía está bajo y los grandes volúmenes de orina reflejan el daño tubular. En la fase de recuperación las concentraciones de urea y de creatininio en el plasma disminuyen a medida que el caudal de filtrado glomerular mejora y las concentraciones de ion potasio en el plasma vuelven a la normalidad, mientras los mecanismos tubulares se recuperan.

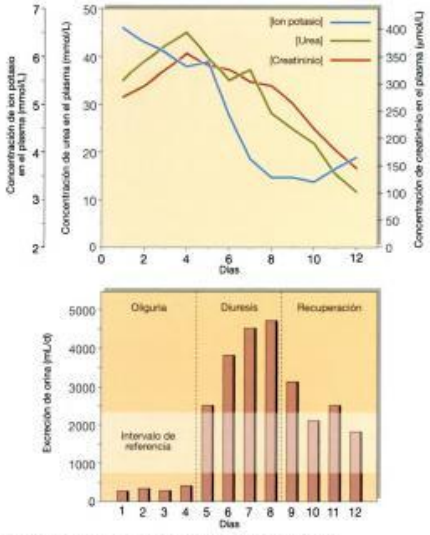


Fig. 2 **Curso bioquímico típico de un paciente con insuficiencia renal aguda.**

Caso clínico 12

Un hombre de 50 años de edad se presentó con fiebre. Clínicamente estaba deshidratado y oligúrico.

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatininio]
		mmol/L			μmol/L
140	5,9	112	16	22,9	155

Osmolalidad en el suero = 305 mmol/kg
Osmolalidad en la orina = 629 mmol/kg

- ¿Qué indican estos resultados bioquímicos acerca de la situación del paciente?

Comentario en la página 153.

Nota clínica

La necrosis tubular aguda es la causa más frecuente de hipercaliemia que afecta gravemente la vida. La concentración de ion potasio en el plasma que aumenta rápidamente suele ser la indicación para que el paciente inicie la diálisis.

Insuficiencia renal aguda

- La insuficiencia renal aguda es el fracaso de la función renal a lo largo de un período de horas o días que se identifica por un aumento de las concentraciones de urea y de creatininio en el plasma.
- La insuficiencia renal aguda puede clasificarse en prerrenal, renal o posrenal.
- La identificación precoz de los factores pre o posrenales puede permitir la corrección del trastorno antes de que se produzca la lesión de los nefrones.
- El tratamiento de un paciente con lesión renal intrínseca incluirá la medición seriada de las concentraciones de creatininio, ion sodio, ion potasio e hidrogenocarbonato en el plasma, y de las excreciones urinarias de ion sodio y de ion potasio y de osmolalidad en la orina.
- Se debe procurar evitar la sobrecarga de líquido en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal.
- La hipercaliemia que afecta la vida puede ser una consecuencia de la insuficiencia renal aguda.

Material protegido por derechos de autor

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La insuficiencia renal crónica es la destrucción irreversible progresiva del tejido renal por una enfermedad que, si no se trata mediante diálisis o trasplante, dará lugar a la muerte del paciente. La etiología de la insuficiencia renal crónica abarca el espectro de las enfermedades renales conocidas. El resultado final de la lesión renal progresiva es el mismo cualquiera que haya sido la causa de la enfermedad. Los efectos principales de la insuficiencia renal se producen debido a la pérdida de nefrones funcionantes. Es un signo de insuficiencia renal crónica que los pacientes pueden tener pocos o ningún síntoma hasta que el caudal de filtrado glomerular cae por debajo de 15 mL/min (es decir, el 10% de la función fisiológica) y la enfermedad está muy avanzada.

CONSECUENCIAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Todas las actividades del riñón están afectadas en la insuficiencia renal terminal, con importantes consecuencias metabólicas. Las áreas afectadas y los signos bioquímicos clínicos se describen más adelante.

Metabolismo del ion sodio y del agua

La mayor parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica mantiene la capacidad de reabsorber ion sodio, pero los túbulos renales pueden perder su capacidad de reabsorber agua y así concentrar la orina. La poliuria, aunque existe, puede no ser excesiva porque el caudal de filtrado glomerular es demasiado bajo. A causa de su capacidad alterada para regular el balance hídrico, los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar sobrecarga o reducción de líquido muy fácilmente.

Metabolismo del ion potasio

La hipercaliemia es un signo de insuficiencia renal crónica avanzada y pone en peligro la vida (fig. 1). La capacidad para excretar ion potasio disminuye cuando el caudal de filtrado glomerular desciende, pero la hipercaliemia puede no ser un problema mayor en la insuficiencia renal crónica hasta que el caudal de filtrado glomerular cae a valores muy bajos. Entonces, un deterioro brusco de la función renal puede precipitar un aumento rápido de la concentración de ion potasio en el plasma. Una concentración de ion potasio en el plasma excepcionalmente elevada en un paciente no ingresado debe ser estudiada siempre de forma urgente.

Equilibrio ácido-básico

A medida que se instaura la insuficiencia renal crónica, se altera la capacidad de los riñones para regenerar hidrogenocarbonato y excretar ion hidrógeno en la orina. La retención de ion hidrógeno causa una acidosis metabólica.

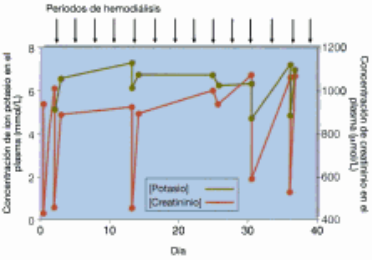


Fig. 1 **Curso bioquímico típico de un paciente con insuficiencia renal crónica. Observe que las magnitudes bioquímicas no se han medido antes y después de todos los períodos de diálisis.**

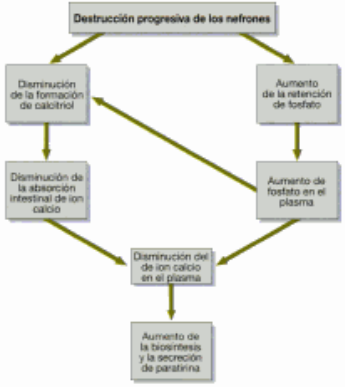

Destrucción progresiva de los nefrones
Disminución de la formación de calcitriol
Aumento de la retención de fosfato
Disminución de la absorción intestinal de ion calcio
Aumento de fosfato en el plasma
Disminución del de ion calcio en el plasma
Aumento de la biosíntesis y la secreción de paratirina

Fig. 2 **Desarrollo de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal.**

Metabolismo del calcio y del fosfato

La capacidad de las células renales para sintetizar calcidiol disminuye cuando la lesión tubular renal progresa. La absorción de calcio está disminuida y hay una tendencia a la hipocalcemia. Se estimula la paratirina para restaurar la concentración de calcio en el plasma, pero una concentración elevada de paratirina en el plasma puede tener efectos adversos sobre el hueso si esta situación persiste (fig. 2).

El hiperparatiroidismo secundario causa los cambios en el hueso característicos de la osteodistrofia renal.

eritropoyetina. Se puede emplear eritropoyetina humana biosintética para tratar la anemia de la insuficiencia renal crónica.

SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos de insuficiencia renal crónica reflejan la afectación de los sistemas anteriores. La incapacidad para librar al organismo de otros metabolitos tóxicos puede ser responsable de la aparición de muchos de los signos de la insuficiencia renal crónica que se ilustran en la figura 3. En la insuficiencia renal crónica se pierde pronto la reducción fisiológica de la formación de

TRATAMIENTO

En algunos casos puede ser posible tratar la causa de la insuficiencia renal crónica y al menos retrasar la progresión de la enfermedad. Pueden emplearse medidas conservadoras para aliviar los síntomas antes de que sea necesaria la diálisis, y éstas suponen un uso importante del laboratorio de bioquímica. Hay que hacer consideraciones importantes:

- La ingestión de agua y de ion sodio debe equilibrarse exactamente con las pérdidas. La restricción dietética de ion sodio y los diuréticos pueden ser precisos para prevenir la sobrecarga de dicho ion.

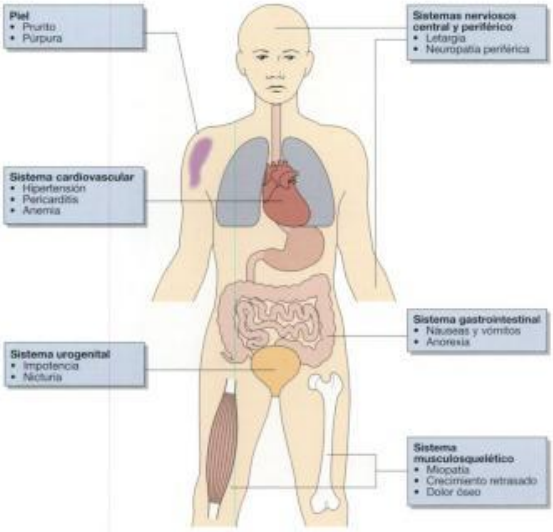


Fig. 3 Consecuencias clínicas de la insuficiencia renal crónica.

nesio que actúan secuestrando el fosfato ingerido en el intestino.
- La administración de metabolitos hidroxilados de la vitamina D puede prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, aunque hay un riesgo de hipercalcemia con este tratamiento.
- La restricción dietética de proteínas, para reducir la formación de productos de desecho nitrogenados, puede producir una mejoría de los síntomas. Sin embargo, debe evitarse un balance nitrogenado negativo.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica necesitará ocasionalmente diálisis, en cuyo caso estas medidas conservadoras deben mantenerse. Por el contrario, después de un trasplante renal con éxito, se restablece la función renal fisiológica.

Diálisis

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal conservarán la vida cuando las otras medidas ya no pueden mantener el equilibrio hídrico, electrolítico y ácido-básico. La clave para la diálisis es la provisión de una membrana semipermeable a través de la cual pueden difundir iones y pequeñas moléculas, presentes en el plasma a altas concentraciones, hacia las bajas concentraciones del líquido de lavado. En la hemodiálisis, se emplea una membrana artificial. En la diálisis peritoneal, el líquido de diálisis se coloca en la cavidad peritoneal, y las moléculas salen de los vasos sanguíneos de la pared peritoneal. La diálisis peritoneal ambulatoria continua es una forma efectiva de retirar los productos de desecho. El líquido de diálisis se sustituye cada 6 h.

Debe tenerse en cuenta que la hemodiálisis y la diálisis peritoneal pueden aliviar muchos de los síntomas de la insuficiencia renal crónica y rectifica el equilibrio anormal hidroelectrolítico y ácido-básico. Sin embargo, estos tratamientos no corrigen las otras consecuencias metabólicas, endocrinológicas o hematológicas de la insuficiencia renal crónica.

Trasplante renal

Aunque el trasplante de un riñón corrige la mayoría de las funciones renales, los pacientes necesitan inmunosupresión a largo plazo. La ciclosporina es nefrotóxica a concentraciones altas y es preciso monitorizar tanto la concentración de creatinino en el plasma como la de ciclosporina para equilibrar la fina línea entre el rechazo y la lesión renal debida al fármaco.

Nota clínica

La hipertensión es una causa y una consecuencia frecuente de enfermedad renal. Un buen control de la presión arterial es una parte esencial del tratamiento y retrasa la progresión de la insuficiencia renal crónica.

Caso clínico 13

MH es una mujer de 40 años de edad con insuficiencia renal crónica que está siendo tratada mediante hemodiálisis. Los resultados de las mediciones bioquímicas en el suero antes de la última sesión de hemodiálisis mostraron:

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatininio]
mmol/L					µmol/L
130	5,7	100	16	25,5	1430

- ¿Cuál es el significado de estos resultados?
- ¿Qué otras pruebas deben realizarse, y cómo pueden influir estos resultados en el tratamiento?

Comentario en la página 153.

Insuficiencia renal crónica

- La insuficiencia renal crónica es la destrucción progresiva irreversible del tejido renal por una enfermedad que, si no se trata con diálisis o trasplante, dará lugar a la muerte del paciente.
- Los pacientes con insuficiencia renal crónica pueden estar asintomáticos hasta que el caudal de filtrado glomerular cae hasta valores muy bajos.
- Las consecuencias de la insuficiencia renal crónica incluyen metabolismo del agua y del ion sodio alterado, hipercalemia, metabolismo alterado del calcio y del fosfato y anemia.

Material protegido por derechos de autor

EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO: conceptos y vocabulario

CONCENTRACIÓN DE IONES HIDRÓGENO

La concentración de ion hidrógeno en el plasma se mantiene entre unos límites estrechos en las personas sanas. Las concentraciones fisiológicas suelen oscilar entre 35 y 45 nmol/L (pH entre 7,45 y 7,35). Valores superiores a 120 nmol/L (pH = 6,9) o inferiores a 20 nmol/L (pH = 7,70) suelen ser incompatibles con la vida. En la figura 1 se da la correspondencia entre la concentración de ion hidrógeno y el pH.

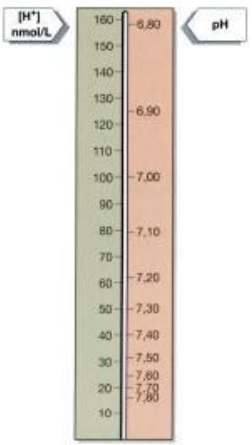


Fig. 1 **Relación logarítmica negativa entre la concentración de ion hidrógeno y el pH.**

Los iones hidrógeno se producen en el cuerpo como consecuencia del metabolismo, especialmente por la oxidación de los aminoácidos que contienen azufre de las proteínas que se ingieren con los alimentos. La cantidad total de ion hidrógeno producida cada día de esta forma es del orden de 60 mmol. Si toda ella estuviera diluida en el líquido extracelular (unos 14 L), la concentración de ion hidrógeno en el plasma sería de 4 mmol/L, o ¡100000 veces más ácida de lo normal! Esto no ocurre ya que todos los iones hidrógeno producidos son excretados eficazmente en la orina. Cualquier persona que tome una dieta rica en proteínas animales elimina una orina notablemente ácida.

El metabolismo también produce dióxido de carbono. En solución este gas forma un ácido débil. Se liberan grandes cantidades de CO_2 por la actividad celular cada día con el riesgo de alterar el equilibrio ácido-básico, pero en circunstancias normales todo este CO_2 se elimina a través de los pulmones, después de haber sido transportado en la sangre. Sólo cuando está alterada la función respiratoria pueden surgir problemas.

TAMPONAMIENTO

Un tampón es una solución de la sal de un ácido débil que es capaz de enlazar iones hidrógeno. El tamponamiento no elimina iones hidrógeno del cuerpo. Más bien, los tampones absorben temporalmente cualquier exceso de iones hidrógeno que se produce, de la misma forma que una esponja embebe el agua. El tamponamiento es tan sólo una solución a corto plazo al problema del exceso de ion hidrógeno. Finalmente, el cuerpo debe lograr eliminar los iones hidrógeno a través de la excreción renal.

El organismo contiene una serie de tampones para amortiguar los cambios bruscos en la producción de ion hidrógeno. Las proteínas pueden actuar como tampones, y la hemoglobina de los eritrocitos tiene una elevada capacidad para enlazar el ion hidrógeno. En el líquido extracelular, el sistema tampón del hidrogenocarbonato es el más importante. En este sistema tampón, el hidrogenocarbonato se combina con el ion hidrógeno para formar ácido carbónico. Este sistema tampón es el único en el que el ácido carbónico puede disociarse en agua y dióxido de carbono.

Los sistemas tampón se vuelven ineficaces rápidamente a medida que la asociación entre el ion hidrógeno y el anión del ácido débil alcanza el equilibrio, pero el sistema tampón del hidrogenocarbonato continúa trabajando porque el ácido carbónico se elimina como dióxido de carbono. El límite de la eficacia del sistema tampón del hidrogenocarbonato es la concentración inicial de hidrogenocarbonato. La eficacia de tamponamiento se acaba sólo cuando se ha usado todo el hidrogenocarbonato. El equilibrio ácido-básico del paciente se valora teniendo en cuenta el sistema tampón del hidrogenocarbonato del plasma.

La asociación de ion hidrógeno con hidrogenocarbonato ocurre rápidamente, pero el paso de ácido carbónico a dióxido de carbono y agua sucede de forma relativamente lenta. La reacción es acelerada por una enzima, la carbonato-deshidratasa (EC 4.2.1.1), que está presente especialmente donde más se precisa esta reacción, en los eritrocitos y en los riñones. El tamponamiento por el sistema tampón del hidrogenocarbonato elimina de forma efectiva el ion hidrógeno del líquido extracelular a expensas del hidrogenocarbonato. El dióxido de carbono que se forma puede ser expulsado en los pulmones, y el agua se mezcla con la gran cantidad de agua corporal. El líquido extracelular contiene una gran cantidad de hidrogenocarbonato, alrededor de 24 mmol/L. Si los iones hidrógeno empiezan a acumularse por alguna razón, la concentración de hidrogenocarbonato disminuye a medida que el sistema de tamponamiento entra en juego.

EXCRECIÓN DE IONES HIDRÓGENO POR EL RIÑÓN

Todo el ion hidrógeno que se tampona debe ser excretado del organismo a través de los riñones, recuperando el hidrogenocarbonato empleado en el proceso de tamponamiento y manteniendo la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma dentro de los límites fisiológicos (fig. 2). La secreción de ion hidrógeno por las células tubulares sirve inicialmente para captar hidrogenocarbonato del filtrado glomerular de forma que no se pierde del organismo. Cuando se ha recuperado todo el hidrogenocarbonato, ya se ha solucionado cualquier deficiencia debida al proceso de tamponamiento. Los mecanismos de *recuperación* del hidrogenocarbonato y de *regeneración* del hidrogenocarbonato son muy similares y a veces se confunden (fig. 2).

Los iones hidrógeno excretados deben ser tamponados en la orina o el pH del plasma disminuirá hasta valores muy bajos. El fosfato actúa como uno de estos tampones, mientras que el amonio es el otro (fig. 3).

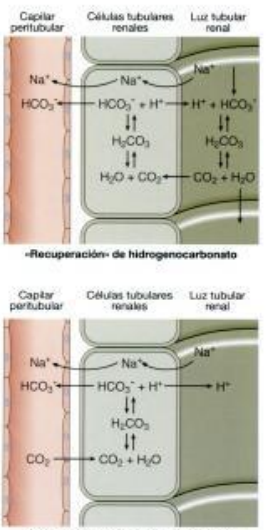


Fig. 2 **Recuperación y regeneración de hidrogenocarbonato por excreción de ion hidrógeno en la célula tubular renal. Observe que el ion hidrógeno es segregado activamente en la orina, mientras que el dióxido de carbono difunde a lo largo de su gradiente de concentración.**

Material protegido por derechos de autor

VALORACIÓN DEL ESTADO ÁCIDO-BÁSICO

Se puede obtener una indicación del equilibrio ácido-básico del paciente determinando los componentes del sistema tampón del hidrogenocarbonato. En términos químicos, el sistema tampón del hidrogenocarbonato se puede definir de la misma forma que cualquier otra disociación química.

$$[H^+] + [HCO_3^-] \longrightarrow [H_2CO_3]$$

Por la ley de acción de masas:

$$[H^+] = \frac{K\,[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

(Donde K es la primera constante de disociación del ácido carbónico)

Pero el componente ácido carbónico está relacionado con el dióxido de carbono disuelto, que es proporcional a su presión parcial en el gas de la sangre. En efecto, la ley de Henry muestra que la concentración de dióxido de carbono en solución es = $s \times pCO_2$, donde s es la solubilidad del gas en el agua y pCO_2 es la presión parcial de dióxido de carbono en el gas de la sangre.

Por tanto, la concentración de ácido carbónico puede ser sustituida en la ecuación de acción de masas por la presión parcial de dióxido de carbono. En este punto, se puede conseguir comprender el papel del sistema tampón del hidrogenocarbonato

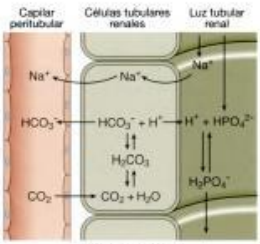


Fig. 3 **Tamponamiento de iones hidrógeno en la orina.**

para valorar los trastornos clínicos ácido-básicos refiriéndose simplemente a esta relación:

$$[H^+] \text{ es proporcional a } \frac{pCO_2}{[HCO_3^-]}$$

que muestra que la concentración de ion hidrógeno en el plasma varía con los cambios de la concentración de hidrogenocarbonato y de la presión parcial de dióxido de carbono. Si todo permanece constante:

- Añadir ion hidrógeno, eliminar hidrogenocarbonato o aumentar la presión parcial de dióxido de carbono, tendrán el mismo efecto; es decir, un aumento en la concentración de ion hidrógeno.
- Eliminar iones hidrógeno, añadir hidrogenocarbonato o disminuir la presión parcial de dióxido de carbono darán lugar al aumento del pH del plasma.

El pH del plasma oscila entre 7,35 y 7,45 y está controlado por el patrón normal de respiración y el funcionamiento de los riñones.

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS

Los trastornos ácido-básicos «metabólicos» son los que producen directamente un cambio en la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma. Algunos ejemplos son la diabetes mellitus, en la que el metabolismo intermediario alterado en ausencia de insulina produce una acumulación de iones hidrógeno por la ionización de los ácidos acetoacético y β-hidroxibutírico, o la pérdida de hidrogenocarbonato del líquido extracelular, por ejemplo, por una fístula duodenal.

Los trastornos ácido-básicos «respiratorios» afectan directamente la presión parcial de dióxido de carbono. La función respiratoria alterada causa una acumulación de dióxido de carbono en sangre, mientras que, con menos frecuencia, la hiperventilación puede producir una disminución de la presión arterial de dióxido de carbono.

Compensación

Las sencillas relaciones del sistema tampón del hidrogenocarbonato se complican por mecanismos fisiológicos que se han desarrollado para corregir un pH del plasma alterado. Cuando la función pulmonar está afectada, el cuerpo intenta aumentar la excreción de ion hidrógeno por vía renal. Esto se conoce como *compensación renal* de un trastorno respiratorio primario. La compensación renal produce efecto de forma lenta.

Cuando hay trastornos metabólicos, los pulmones pueden compensar en parte. Esto se conoce como *compensación respiratoria* de un trastorno metabólico primario. La compensación respiratoria produce efecto de forma rápida.

Si la compensación es completa, el pH del plasma vuelve a estar dentro del intervalo de referencia, aunque la presión arterial del dióxido de carbono y la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma permanezcan francamente alteradas. Se dice que el trastorno ácido-básico está «completamente compensado». La compensación suele ser parcial, en cuyo caso el pH del plasma no ha vuelto a sus valores de referencia. El pH real del plasma en cualquier momento durante el curso de un trastorno ácido-básico es una consecuencia de la gravedad de la alteración primaria y la cantidad de compensación que ha tenido lugar.

Terminología

Acidosis y alcalosis son términos clínicos que definen la alteración ácido-básica primaria. Pueden emplearse incluso cuando el pH del plasma tiene valores fisiológicos, es decir, cuando los trastornos están completamente compensados.

Las definiciones son las siguientes:

- *Acidosis metabólica.* El trastorno primario es una disminución de la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma.
- *Alcalosis metabólica.* El trastorno primario es un aumento de la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma.
- *Acidosis respiratoria.* El trastorno primario es un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono en el gas de la sangre.
- *Alcalosis respiratoria.* El trastorno primario es una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono en el gas sangre.

«Acidemia» y «alcalemia» se refieren simplemente a que el pH del plasma es más bajo o más alto que el intervalo de referencia, y estos términos no suelen emplearse.

Equilibrio ácido-básico: conceptos y vocabulario

- La valoración del equilibrio ácido-básico se realiza con la medición de pH, $[HCO_3^-]$ y pCO_2, los componentes del sistema de tampón del hidrogenocarbonato en plasma.
- Añadir iones hidrógeno, retirar hidrogenocarbonato o aumentar la pCO_2 tendrán el mismo efecto, una disminución en el pH del plasma.
- Retirar iones hidrógeno, añadir bicarbonato o disminuir la pCO_2 causarán que el pH del plasma aumente.
- Los problemas primarios con la producción o la excreción de iones hidrógeno se reflejan en la $[HCO_3^-]$ y se denominan trastornos «metabólicos» del equilibrio ácido-básico.
- Los problemas primarios con la excreción de CO_2 se reflejan en la pCO_2 y se denominan trastornos «respiratorios» del equilibrio ácido-básico.
- El cuerpo tiene mecanismos fisiológicos que intentan volver el pH del plasma a su intervalo de referencia. Estos procesos se llaman «compensación».
- El pH del plasma observado en cualquier trastorno ácido-básico refleja el equilibrio entre la alteración primaria y la cantidad de compensación.

Material protegido por derechos de autor

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS METABÓLICOS

Los trastornos ácido-básicos metabólicos se reflejan en cambios en la concentración de hidrogenocarbonato en el líquido extracelular que suelen ocurrir debido a la acumulación o la pérdida de ion hidrógeno. La pérdida o ganancia directa de hidrogenocarbonato también producirá trastornos ácido-básicos metabólicos. Los trastornos ácido-básicos metabólicos se reconocen midiendo la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma (fig. 1). La compensación respiratoria se instaura rápidamente, de forma que los pacientes con trastornos ácido-básicos metabólicos presentarán generalmente algunos cambios en presión parcial de dióxido de carbono en el gas sangre debidos a hiperventilación o hipoventilación (fig. 2).

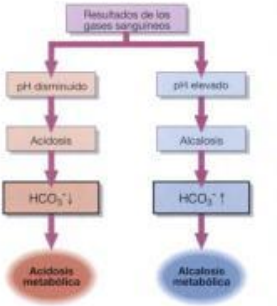


Fig. 1 **Reconocimiento de los trastornos ácido-básicos metabólicos primarios según la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma.**

ACIDOSIS METABÓLICA

En una acidosis metabólica el trastorno principal es una reducción de la concentración de hidrogenocarbonato en el líquido extracelular. Las causas principales de acidosis metabólica se muestran en la figura 3. Son las siguientes:

- Producción aumentada de iones hidrógeno.
- Ingestión de iones hidrógeno o de cuyos metabolitos son ácidos.
- Excreción alterada de iones hidrógeno por los riñones.
- Pérdida de hidrogenocarbonato del tracto gastrointestinal o en la orina.

Diferencia iónica

La causa de una acidosis metabólica casi siempre podrá deducirse de la historia clínica del paciente, aunque a veces puede ayudar el conocimiento de la diferencia iónica. Ésta puede evaluarse estudiando los resultados de medir las concentraciones de los electrólitos en el plasma y calculando la diferencia entre la suma de los dos cationes principales, iones sodio y potasio, y la suma de los dos aniones principales, cloruro e hidrogenocarbonato. No existe una diferencia real, por supuesto, ya que las proteínas plasmáticas están cargadas negativamente a pH fisiológico. Estas cadenas laterales de los aminoácidos cargadas negativamente representan la mayor parte de la discrepancia aparente cuando se comparan los electrólitos medidos. *Por tanto, la diferencia iónica es una herramienta bioquímica que a veces es de ayuda para valorar problemas ácido-básicos. No es una realidad fisiológica.*

En la práctica, debido a que la concentración de ion potasio en el plasma es muy baja y variará muy poco, suele excluirse cuando se calcula la diferencia iónica. De esta forma:

$$\text{Diferencia iónica} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

En una persona sana, la diferencia iónica tiene un valor entre 6 y 18 mmol/L. Cuando la concentración de hidrogenocarbonato aumenta o disminuye, los otros iones pueden ocupar su lugar para mantener la neutralidad electroquímica. Si se sustituye el cloruro por hidrogenocarbonato, la diferencia iónica no cambia. Sin embargo, el valor de la diferencia iónica aumentará en condiciones metabólicas en las que se producen ácidos, como sulfúrico, láctico o acetoacético, o cuando existen salicilatos.

Causas de acidosis metabólica

La acidosis metabólica con una diferencia iónica *elevada* se produce en:

- *Enfermedad renal.* Los iones hidrógeno son retenidos junto con aniones como sulfato y fosfato.
- *Cetoacidosis diabética.* El metabolismo alterado de los ácidos grasos, como consecuencia de la falta de insulina, causa la producción endógena de ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico.
- *Acidosis láctica.* Resulta de una serie de causas, especialmente anoxia tisular. *En los estadios de hipoxia aguda como la insuficiencia respiratoria o el paro cardíaco, aparece acidosis láctica en cuestión de minutos y supone un riesgo vital.* La acidosis láctica también puede deberse a una enfermedad hepática. La presencia de acidosis láctica puede confirmarse, si es preciso, mediante la medición de la concentración de lactato en el plasma.
- *Algunas causas de sobredosis o envenenamiento.* El mecanismo común de todas ellas es la producción de metabolitos ácidos, por ejemplo en la sobredosis de salicilatos en la que tiene lugar una acumulación de lactato, o la intoxicación de metanol cuando se acumula metanoato, o la intoxicación por etilenglicol cuando se forma oxalato.

La acidosis metabólica con una diferencia iónica *fisiológica* se refiere a veces a una «acidosis hiperclorémica» debido a que se compensa una concentración de hidrogenocarbonato en el plasma disminuida por una concentración de cloruro en el plasma aumentada. Se observa en:

- *Diarrea crónica o fístula intestinal.* El organismo pierde líquidos que contienen hidrogenocarbonato.

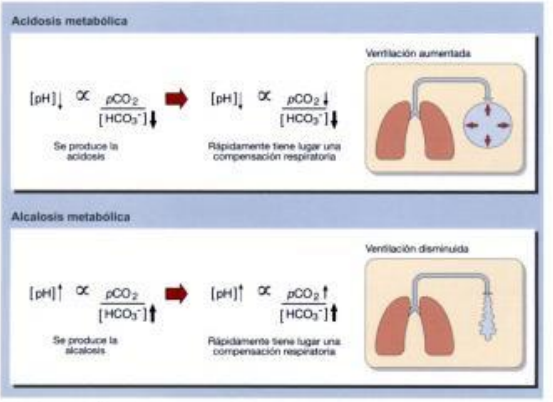


Fig. 2 **Compensación en los trastornos metabólicos primarios.**

Material protegido por derechos de autor

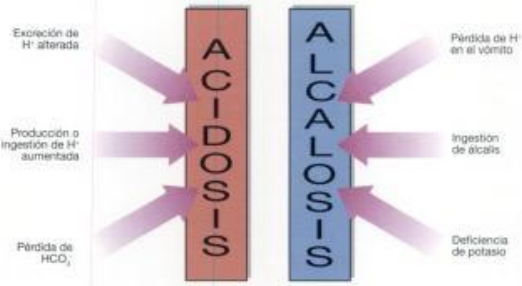


Fig. 3 **Razones para la acidosis y la alcalosis metabólicas.**

- *Acidosis tubular renal.* Las células tubulares renales son incapaces de excretar iones hidrógeno de forma eficaz y se pierde hidrogenocarbonato en la orina.

Efectos clínicos de la acidosis

La respuesta compensadora a la acidosis metabólica es la hiperventilación, ya que la disminución del pH del plasma actúa como un poderoso estimulante del centro respiratorio. El patrón respiratorio profundo, rápido y entrecortado se conoce como respiración de Kussmaul. La hiperventilación es la respuesta fisiológica adecuada a la acidosis y ocurre rápidamente.

Una disminución del pH del plasma deriva en una irritabilidad neuromuscular aumentada. Hay riesgo de arritmias que pueden conducir a paro cardíaco, y esto es más probable en caso de hipercaliemia que acompañará a la acidosis (páginas 22-23). La depresión de la conciencia puede dar lugar a coma y muerte.

ALCALOSIS METABÓLICA

Las causas de alcalosis metabólica se muestran en la figura 3. La situación puede deberse a lo siguiente:

- *Pérdida de ion hidrógeno en líquido gástrico durante los vómitos.* Se observa especialmente cuando hay una estenosis pilórica que evita la pérdida de secreciones ricas en hidrogenocarbonato del duodeno.
- *Ingestión de un álcalino absorbible como el hidrogenocarbonato de sodio.* Se necesitan dosis muy altas para desencadenar una alcalosis metabólica si no existe afectación renal.
- *Deficiencia de ion potasio.* En la disminución grave de ion potasio, a menudo como consecuencia de una terapia diurética, se retienen los iones hidrógeno dentro de las células para sustituir a los iones potasio que se pierden. En el túbulo renal se intercambian más iones hidrógeno que potasio por el ion sodio reabsorbido. Así, aunque exista una alcalosis, el paciente elimina una orina ácida. Ésta suele denominarse «orina ácida «paradójica», ya que en el resto de causas de alcalosis metabólica el pH de la orina suele aumentar.

Efectos clínicos de la alcalosis

Los efectos clínicos de la alcalosis son hipoventilación, confusión y a veces coma. Rampas musculares, tetania y parestesias pueden ser consecuencia de una disminución de la concentración de ion calcio en el plasma que es una consecuencia de la alcalosis.

Nota clínica

Un paciente que ha llevado durante largo tiempo una aspiración nasogástrica posquirúrgica perderá jugo gástrico en grandes cantidades y puede presentar una alcalosis metabólica.

Caso clínico 14

Un hombre de 28 años de edad ingresó en el hospital con una historia de una semana de evolución de vómitos importantes. Confesó que se había automedicado para una dispepsia crónica que padece. Clínicamente estaba gravemente deshidratado y tenía una respiración superficial. Los resultados bioquímicos iniciales fueron:
Magnitudes en sangre arterial:

	pH	pCO_2 kPa	$[HCO_3^-]$ mmol/L	pO_2 kPa
	7,5	7,2	43	15

Plasma:

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$ mmol/L	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatininio] µmol/L
146	2,8	83	41	31	126

Se obtuvo una muestra de orina, con los siguientes resultados bioquímicos: osmolalidad 630 mmol/kg, $[Na^+] < 20$ mmol/L, $[K^+] = 35$ mmol/L, pH = 5.

- ¿Cuál es el trastorno ácido-básico y cómo se ha producido?
- ¿Cómo pueden ayudar los resultados en orina para el diagnóstico?

Comentario en la página 153.

Trastornos metabólicos ácido-básicos

- En la acidosis metabólica, el pH del plasma puede ser alto o fisiológico, pero la $[HCO_3^-]$ siempre es baja. En caso de compensación, la pCO_2 está disminuida.
- Las causas más frecuentes de acidosis metabólica son: enfermedad renal, cetoacidosis diabética y acidosis láctica.
- La consideración de la diferencia iónica puede ser útil a veces para establecer la causa de una acidosis metabólica.
- En la alcalosis metabólica, el pH del plasma está aumentado y la $[HCO_3^-]$ siempre está elevada. La compensación respiratoria produce una pCO_2 elevada.
- La causa más frecuente de una alcalosis metabólica son los vómitos prolongados.

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS RESPIRATORIOS Y MIXTOS

En los trastornos ácido-básicos respiratorios la alteración principal está causada por cambios en la presión parcial de dióxido de carbono en el gas de la sangre arterial (fig. 1). Los trastornos respiratorios están relacionados con cambios en la cantidad de aire que se desplaza fuera de los pulmones (ventilación) o en la capacidad de los gases para difundir a través de la membrana alveolar (intercambio gaseoso). En ambos casos los cambios de la presión parcial de dióxido de carbono y la concentración de ácido carbónico aumentan o disminuyen.

Puede parecer confuso que el ácido carbónico puede causar acidosis, puesto que por cada ion hidrógeno producido, también se genera una molécula de hidrogenocarbonato. Sin embargo, el efecto de añadir un ion hidrógeno a un pH de 7,40 es mucho mayor que el de añadir una molécula de hidrogenocarbonato a un pH de 7,60.

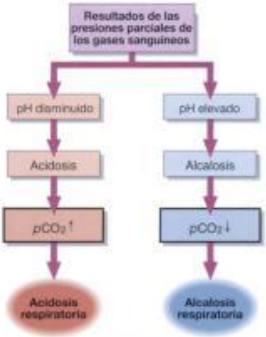


Fig. 1 **Los trastornos respiratorios primarios se reconocen al medir la presión parcial de dióxido de carbono en el gas de la sangre.**

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria puede ser aguda o crónica. Los cuadros agudos se producen en minutos u horas. No están compensados. La compensación renal no tiene tiempo para producirse porque los mecanismos que ajustan la reabsorción de hidrogenocarbonato precisan entre 48 y 72 h para ser completamente efectivos. El problema principal en la acidosis respiratoria aguda es la hipoventilación alveolar. Si el flujo aéreo está completo o parcialmente reducido, la presión parcial de dióxido de carbono aumentará inmediatamente y el pH disminuirá rápidamente (fig. 2). Como consecuencia, la presión parcial de oxígeno baja y la presión parcial de dióxido de carbono alta causan coma. Si esto no se soluciona pronto, sobreviene la muerte.

Los siguientes son ejemplos de acidosis respiratoria aguda, y por tanto descompensada:

- Sofocación.
- Bronconeumonía.
- Exacerbación de asma.

La acidosis respiratoria crónica suele ser un cuadro clínico de larga evolución que se acompaña de la compensación renal máxima. En una acidosis respiratoria crónica el principal problema suele ser de nuevo la afectación de la ventilación alveolar, pero la compensación renal contribuye marcadamente al equilibrio ácido-básico. La compensación puede ser parcial o completa. El riñón incrementa la excreción de ion hidrógeno y aumenta la concentración de hidrogenocarbonato en el líquido extracelular. El pH del plasma tiende a volver al intervalo fisiológico (fig. 3).

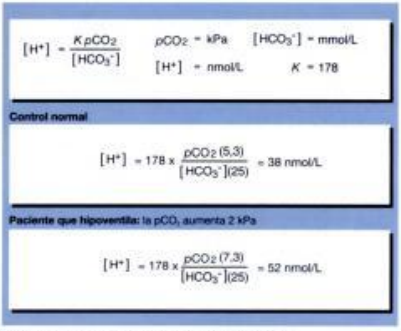

$[H^+] = \frac{K\,pCO_2}{[HCO_3^-]}$
pCO_2 = kPa
$[HCO_3^-]$ = mmol/L
$[H^+]$ = nmol/L
K = 178
Control normal
$[H^+] = 178 \times \frac{pCO_2\,(5,3)}{[HCO_3^-](25)} = 38$ nmol/L
Paciente que hipoventila: la pCO_2 aumenta 2 kPa
$[H^+] = 178 \times \frac{pCO_2\,(7,3)}{[HCO_3^-](25)} = 52$ nmol/L

Fig. 2 **Por qué una pCO_2 aumentada produce acidosis.**

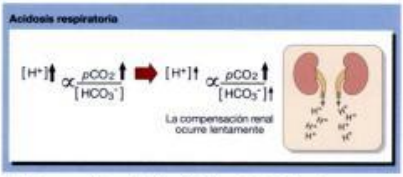


Fig. 3 **Compensación renal en la acidosis respiratoria primaria.**

Hace falta algún tiempo para que los riñones respondan a una presión parcial de dióxido de carbono alta y un pH bajo y, por tanto, la compensación sólo será máxima al cabo de algunos días después del inicio del problema clínico. En muchos pacientes con cuadros respiratorios crónicos, una compensación renal intensa mantendrá el pH del plasma casi en el intervalo fisiológico, a pesar de una afectación importante de la ventilación. En la bronquitis crónica estable el pH puede estar dentro del intervalo fisiológico aunque la presión parcial de dióxido de carbono sea muy alta. Esto se consigue sólo manteniendo una concentración de hidrogenocarbonato en el plasma dos veces superior a la fisiológica. La presión parcial de oxígeno suele estar descendida y aún lo está más a medida que la lesión pulmonar progresa con el tiempo (págs. 40 a 41). Los siguientes son ejemplos de trastornos respiratorios crónicos:

- Bronquitis crónica.
- Enfisema.

Las causas de acidosis respiratoria se resumen en la figura 4.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La alcalosis respiratoria es mucho menos frecuente que la acidosis pero puede suceder cuando la respiración es estimulada o deja de estar sometida a un control de retroacción (fig. 4). Generalmente se trata de situaciones agudas y no hay compensación renal. El tratamiento consiste en inhibir o eliminar la causa de la hiperventilación y el equilibrio ácido-básico volverá a ser normal. Los siguientes son algunos ejemplos:

- Hiperventilación histérica.
- Hiperventilación mecánica.
- Aumento de la presión intracraneal o hipoxia, que pueden estimular el centro respiratorio.

Material protegido por derechos de autor

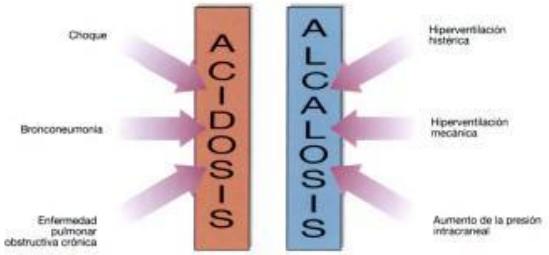


Fig. 4 **Causas de acidosis y alcalosis respiratoria.**

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS MIXTOS

No es infrecuente que los pacientes tengan más de un trastorno ácido-básico. Un paciente puede tener a la vez una acidosis metabólica y respiratoria, como en el caso del paciente con bronquitis crónica que presenta una alteración renal. En este paciente con un pH del plasma disminuido, la presión parcial de dióxido de carbono estará aumentada y la concentración de hidrogenocarbonato será baja, ambos hallazgos esperados en la acidosis respiratoria primaria y metabólica primaria.

Puesto que las dos situaciones del equilibrio ácido-básico son antagonistas en la forma como afectan al pH, uno de los trastornos puede parecer una respuesta compensadora. Un paciente puede presentar una acidosis metabólica y a la vez una alcalosis respiratoria, como ocurre habitualmente en la sobredosis de salicilatos. El trastorno respiratorio puede parecer, a primera vista, simplemente la respuesta compensadora.

Otros ejemplos de trastornos ácido-básicos mixtos suelen encontrarse en:

- Un paciente con una enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, que causa una acidosis respiratoria, con disminución de ion potasio inducida por tiazidas y la consiguiente alcalosis metabólica.
- Hiperventilación que causa alcalosis respiratoria, con aspiración nasogástrica continua que produce una alcalosis metabólica.
- Intoxicación por salicilatos en la que la alcalosis respiratoria tiene lugar como consecuencia de la estimulación del centro respiratorio, junto con acidosis metabólica debida a los efectos del tóxico sobre el metabolismo.

Hay que tener cuidado en la interpretación de los resultados de las presiones parciales de los gases sanguíneos en estos pacientes. Es esencial el conocimiento del cuadro clínico. Teóricamente, se conocen los límites de las respuestas compensadoras en los trastornos ácido-básicos primarios (fig. 5). Cuando la compensación cae aparentemente fuera de estos límites esperados, es probable que exista un segundo trastorno ácido-básico.

Hay más comentarios sobre la interpretación de los resultados de las presiones parciales de los gases sanguíneos en las páginas 42-43.

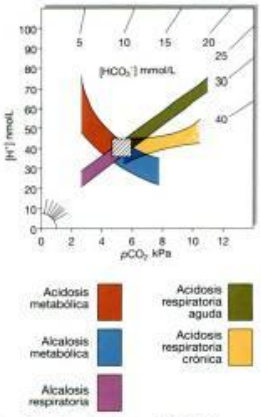


Fig. 5 **Intervalos de confianza del 95% de las presiones parciales de los gases sanguíneos arteriales en los trastornos ácido-básicos primarios.** El pH arterial se relaciona contra la pCO_2 con líneas de $[HCO_3^-]$ igual que irradian desde el origen. El recuadro con trama muestra los valores normales. Gráficas como ésta se pueden usar para representar la evolución de un paciente sometido a tratamiento para corregir un trastorno ácido-básico.

Caso clínico 15

La señorita AM ingresó en el hospital con una contusión torácica. En el ingreso los valores de las magnitudes del equilibrio ácido-básico en las sangre arterial eran:

pH	$[HCO_3^-]$ mmol/L	pCO_2 kPa	pO_2 kPa
7,20	29	10,1	6,4

- ¿Qué indican estos resultados?

Comentario en la página 153.

Nota clínica

Cuando se interpretan los resultados de medida de las magnitudes del equilibrio ácido-básico, la historia clínica del paciente es el factor más importante para determinar la naturaleza del trastorno, o para decidir si puede existir más de un trastorno. Las magnitudes bioquímicas son el único medio de cuantificar la gravedad del trastorno o trastornos y el grado de compensación.

Trastornos ácido-básicos respiratorios y mixtos

- En la acidosis el pH del plasma suele ser bajo, pero puede estar dentro del intervalo de referencia fisiológico. La presión parcial de dióxido de carbono siempre está aumentada. En las situaciones compensadas, la concentración de hidrogenocarbonato en el plasma también está aumentada.
- La acidosis respiratoria aguda es una urgencia médica y debe tratarse eliminando la fuente del trastorno respiratorio.
- En contraste con la compensación respiratoria en los trastornos metabólicos, los mecanismos de compensación renal tardan mucho más en hacer efecto.
- En los trastornos respiratorios crónicos el pH del plasma suele estabilizarse en un nuevo intervalo, dentro del intervalo de referencia fisiológico, en el que la compensación es máxima.
- La alcalosis respiratoria es infrecuente y puede ser el resultado de una hiperventilación mecánica o una hiperventilación histérica.
- La interpretación de los trastornos ácido-básicos mixtos puede ser confusa si uno de estos trastornos simula la compensación esperada. Es importante el conocimiento del cuadro clínico si la interpretación correcta debe establecerse en los resultados.

Material protegido por derechos de autor

TRANSPORTE DE OXÍGENO

TRANSPORTE DE OXÍGENO NORMAL

Sólo una pequeña fracción (2%) del oxígeno de la sangre está disuelto, y este oxígeno disuelto es directamente proporcional a la presión parcial de oxígeno arterial. La presión parcial de oxígeno arterial también es un factor importante que afecta la cantidad de oxígeno que está unido a la hemoglobina, en forma de oxihemoglobina. La relación se muestra en la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina (fig. 1).

El contenido total de oxígeno de la sangre es la suma del oxígeno disuelto y del unido a la hemoglobina. La medición de la *saturación de oxígeno* de la sangre, la fracción de oxihemoglobina respecto a la hemoglobina total, se puede emplear para valorar la capacidad de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos. Esto depende naturalmente de la cantidad relativa de oxígeno y hemoglobina, así como de su capacidad para unirse. La liberación de oxígeno a los tejidos también depende del flujo sanguíneo, que a su vez está influido por otros factores (tabla 1).

Cuando la presión parcial de oxígeno arterial es alta (por encima de 10 kPa), la hemoglobina sanguínea está casi completamente saturada con oxígeno y normalmente las mediciones de la saturación de oxígeno no son necesarias; de hecho, estas mediciones no suelen estar disponibles fuera de los laboratorios de urgencias y las unidades de cuidados intensivos. No obstante, en los pacientes que tienen anemia o con una función de la hemoglobina alterada, puede ser preciso medir la presión parcial de oxígeno, la saturación de oxígeno y la concentración de hemoglobina en la sangre. Por ejemplo, en pacientes expuestos a monóxido de carbono después de la inhalación del humo del tabaco, la presión parcial de oxígeno puede ofrecer una indicación equívoca sobre la cantidad de oxígeno que se transporta en la sangre. La presión parcial de oxígeno puede estar dentro del intervalo fisiológico, pero la saturación de oxígeno puede estar gravemente reducida debido a que el monóxido de carbono se une a la hemoglobina con una afinidad mayor que el oxígeno (fig. 1). Los fumadores pueden tener fracciones de carboxihemoglobina respecto a la hemoglobina total superiores al 10% todo el tiempo, lo que reduce el aporte de oxígeno disponible para los tejidos.

Cuando las necesidades metabólicas superan el aporte de oxígeno, las células pasan a la glucólisis anaerobia para obtener ATP, y producen lactato. Las mediciones de la concentración de lactato en el plasma pueden proporcionar una evidencia adicional de la adecuación de la oxigenación tisular.

En la práctica, la perfusión tisular es más importante que la presión parcial de oxígeno de la sangre para asegurar la continuidad del metabolismo aeróbico.

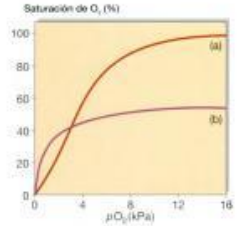


Fig. 1 **Curvas de disociación: relación entre la pO_2 y el transporte de oxígeno con la hemoglobina. (a)** Curva de disociación oxígeno-hemoglobina fisiológica. **(b)** Efecto de un 50% de CO.

Tabla 1 **Factores que afectan la liberación de oxígeno a los tejidos**

Oxígeno de la sangre
pO_2
Concentración de hemoglobina
Funcionalidad de la hemoglobina
Flujo sanguíneo
Gasto cardíaco
Perfusión periférica

Tabla 2 **Estímulos químicos de la ventilación**

- Dióxido de carbono: una pCO_2 aumentada es el estímulo más importante.
- pH: una disminución del pH del plasma estimula la ventilación; en la enfermedad respiratoria el pH disminuye y la pCO_2 aumenta.
- Oxígeno: una pO_2 disminuida incrementa la ventilación, pero tiene menos importancia a no ser que la pO_2 descienda por debajo de 8 kPa.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La figura 2 muestra como las presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono cambian cuando la sangre fluye hasta los tejidos y vuelve a los pulmones. El proceso mecánico encargado de introducir y extraer el aire del tracto respiratorio se llama ventilación. El dióxido de carbono difunde a través de las membranas alveolares de forma mucho más eficaz que el oxígeno, aunque sólo existe un pequeño gradiente de presión. La presión arterial de dióxido de carbono de la sangre arterial es idéntica a la del interior de los alvéolos y, por tanto, la presión parcial de dióxido de carbono arterial un indicador de la ventilación alveolar. Si la ventilación está alterada, la presión parcial de oxígeno alveolar desciende y la presión parcial de dióxido de carbono alveolar aumenta. La sangre arterial refleja estos cambios. Los principales estímulos químicos de la ventilación se recogen en la tabla 2.

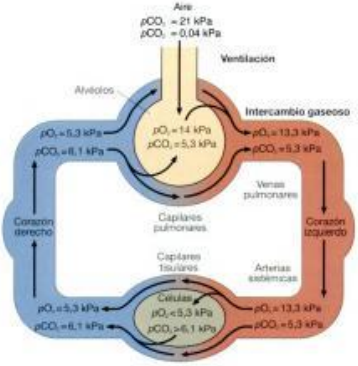


Fig. 2 **Las presiones parciales fisiológicas de los gases se mantienen mediante la ventilación y el intercambio gaseoso.**

Es posible calcular el gradiente alveolar-arterial de presión parcial de oxígeno para evaluar la extensión del intercambio gaseoso defectuoso (fig. 3), pero en la práctica raramente es necesario hacerlo.

Una presión parcial de oxígeno arterial baja se denomina hipoxia e indica alteración respiratoria. Un valor inferior a 8,0 kPa en un paciente que respira aire en reposo se denomina «insuficiencia respiratoria». Clásicamente, la hipoxia con retención de dióxido de carbono se llama insuficiencia respiratoria de tipo 2. La hipoxia sin retención de dióxido de carbono se llama insuficiencia respiratoria de tipo 1, pero estas definiciones bioquímicas no son útiles para comprender la fisiopatología de la enfermedad respiratoria.

Dos procesos contribuyen al patrón de las magnitudes relacionadas con gases sanguíneos en los pacientes con hipoxia, en la que la presión parcial de dióxido de carbono no está elevada (insuficiencia respiratoria de tipo 1). Éstos son los siguientes:

- Difusión alterada.
- Desequilibrio ventilación/perfusión.

Difusión alterada

Aquí la presencia de líquido, como en el edema pulmonar, o las paredes alveolares engrosadas, como ocurre en la fibrosis primaria, inhiben la difusión de oxígeno,

Material protegido por derechos de autor

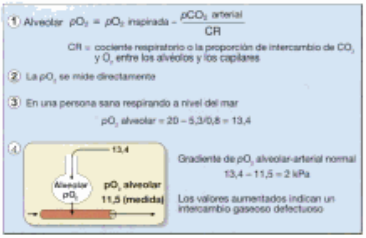

① Alveolar $pO_2 = pO_2$ inspirada − $\frac{pCO_2 \text{ arterial}}{CR}$
CR = cociente respiratorio o la proporción de intercambio de CO_2 y O_2 entre los alvéolos y los capilares
② La pO_2 se mide directamente
③ En una persona sana respirando a nivel del mar
pO_2 alveolar = 20 − 5,3/0,8 = 13,4
④
13,4
Alveolar pO_2
pO_2 alveolar
11,5 (medida)
Gradiente de pO_2 alveolar-arterial normal
13,4 − 11,5 = 2 kPa
Los valores aumentados indican un intercambio gaseoso defectuoso

Fig. 3 **Cómo calcular la diferencia de pO_2 alveolar-arterial.**

Nota clínica

La pulsioximetría es una forma incruenta y fiable de valorar la saturación de oxígeno. La hemoglobina oxigenada y reducida absorbe la luz a diferentes longitudes de onda. Si la luz de estas longitudes de onda se hace pasar a través de un vaso sanguíneo, se puede calcular la fracción de hemoglobina oxigenada. La pulsioximetría permite estas mediciones sólo en la sangre «pulsátil», dando lugar a resultados que se aproximan a los valores arteriales.

aunque el paso de dióxido de carbono se consigue más fácilmente. La presión parcial de oxígeno está baja, pero la de dióxido de carbono puede estar entre el intervalo fisiológico.

Desequilibrio ventilación/perfusión

El desequilibrio ventilación/perfusión puede ser una causa de hipoxia en pacientes con ciertos tipos de enfermedad. En los pacientes con una neumonía *lobar*, una parte de la sangre que irriga los pulmones no entra en contacto con alvéolos funcionales y retiene su dióxido de carbono, con lo que no se oxigena. En la sangre que llega a otras zonas de los pulmones, el intercambio gaseoso se produce de forma eficaz. La sangre arterial es una mezcla de la que hay en ambas regiones. La presión parcial de dióxido de carbono aumentada estimula la ventilación y asegura que los alvéolos funcionantes están trabajando duro para restaurar los valores fisiológicos de la presión parcial de dióxido de carbono. La presión parcial de dióxido de carbono tendrá valores fisiológicos o incluso bajos como resultado de esta hiperventilación (fig. 4). Pero la ventilación aumentada no puede incrementar de forma importante la presión parcial de oxígeno alveolar mientras el paciente está respirando aire ambiente. La sangre arterial siempre tendrá una presión parcial de oxígeno baja debida a que la mezcla incluye sangre que tiene una presión parcial de oxígeno incluso menor en la región no funcionante del pulmón.

La sangre que pasa desde el lado derecho del corazón directamente a la circulación arterial sin haber sido expuesta al gas inspirado en los alvéolos ventilados es un ejemplo extremo de desequilibrio ventilación/perfusión. Este «cortocircuito» de derecha a izquierda se produce en las cardiopatías congénitas cianóticas. De nuevo, estos pacientes tienen una parte de función alveolar normal e hiperventilan, lo que puede prevenir el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono.

La hipoxia con presión parcial de dióxido de carbono aumentada (insuficiencia respiratoria de tipo 2) indica ventilación disminuida e intercambio de gases alterado, y se puede observar en pacientes con bronconeumonía o bronquitis crónica.

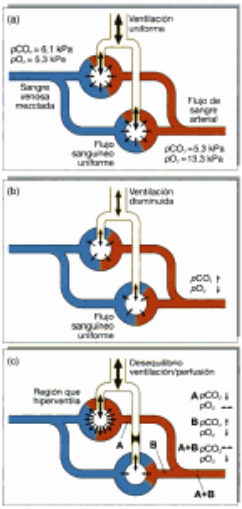


Fig. 4 **Gases sanguíneos en (a) condiciones fisiológicas, (b) hipoventilación y (c) cuando hay un desequilibrio ventilación/perfusión.**

Caso clínico 16

Un hombre de 58 años de edad ingresó con una historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde varios años atrás. En la exploración se observó cianosis, dificultad respiratoria y un edema sistémico importante. En una muestra de sangre se obtuvieron los siguientes resultados: Magnitudes en sangre arterial:

pH	pCO_2 kPa	$[HCO_3^-]$ mmol/L	pO_2 kPa
7,35	9,3	40	4,0

- Describa el trastorno ácido-básico.
- ¿Qué tipo de problema respiratorio existe?

Comentario en la página 153.

OXIGENOTERAPIA

En todas las enfermedades respiratorias, la oxigenoterapia es un aspecto vital del tratamiento del paciente, pero hay que ser prudente. Algunos pacientes con bronquitis crónica se vuelven insensibles a la estimulación respiratoria por el dióxido de carbono. Esta insensibilidad puede producirse en varios años, y sólo la hipoxia existente mantiene la respiración en marcha. Tratar a estos pacientes con altas cantidades de oxígeno sólo sirve para reducir la respiración después. La presión parcial de dióxido de carbono aumenta, la acidosis empeora y el paciente puede entrar en coma.

Transporte de oxígeno

- El oxígeno es transportado en la sangre, unido en su mayor parte a la hemoglobina. La presión parcial de oxígeno en sangre arterial determina cuánto oxígeno es transportado con la hemoglobina, aunque por encima de una presión parcial de oxígeno de 10 kPa la hemoglobina suele estar completamente saturada.
- Las mediciones de la concentración de hemoglobina y la saturación sanguínea de oxígeno son necesarias para valorar la disponibilidad de oxígeno cuando el paciente está anémico o si existen factores que afectan la capacidad de la hemoglobina para unirse al oxígeno, como el monóxido de carbono.
- La liberación de oxígeno a los tejidos depende también del gasto cardíaco y de la perfusión periférica.
- La insuficiencia respiratoria se define como una presión parcial de oxígeno arterial inferior a 8 kPa en un paciente que respira aire ambiente.
- La hipoxia con retención de dióxido de carbono se observa cuando hay una ventilación alterada.
- La hipoxia sin retención de dióxido de carbono se observa habitualmente cuando hay desequilibrio de la ventilación/perfusión.

Material protegido por derechos de autor

TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS: diagnóstico y tratamiento

MUESTRAS PARA EL ESTUDIO DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BÁSICO

El pH y la presión parcial de dióxido de carbono se miden directamente en una muestra de sangre arterial. Ésta suele obtenerse de las arterias braquial o radial con una jeringa que contiene un pequeño volumen de heparina como anticoagulante. Es importante evitar la presencia de aire en la jeringa antes y después de recoger la sangre. Cualquier burbuja de aire que exista en la jeringa después de haber obtenido la muestra debe ser expulsada antes de tapar la jeringa para su transporte inmediato al laboratorio. De forma ideal, la jeringa y su contenido debe colocarse en hielo durante el traslado.

Los problemas ácido-básicos pueden debatirse haciendo referencia a los tres componentes del sistema tampón del hidrogenocarbonato. En la práctica, los analizadores de los gases sanguíneos miden el pH de la muestra y su presión parcial de dióxido de carbono. No hay necesidad de la concentración de hidrogenocarbonato. Por la ley de acción de masas:

$$pH\alpha \frac{[HCO_3^-]}{pCO_2}$$

Si se conoce alguna de las dos variables, la tercera se puede calcular siempre. De hecho, los analizadores de gases sanguíneos (fig. 1) están programados para proporcionar esta información que se imprime en el informe y suele incluir también la medición de la presión parcial de oxígeno. Hay un gran número de otros valores calculados en algunos informes de los analizadores de gases sanguíneos, como el exceso de base y el hidrogenocarbonato «estándar». Habitualmente se pueden pasar por alto en la valoración ordinaria del desequilibrio ácido-básico de un paciente.

La concentración de hidrogenocarbonato también se mide directamente como parte del perfil electrolítico en algunos analizadores, generalmente en una muestra de suero o de plasma obtenida con una punción venosa. Estos resultados no son idénticos al informe del analizador de gases sanguíneos y esto es lógico porque incluyen dióxido de carbono, ácido carbónico y otros compuestos carbamínicos disueltos. Sin embargo, desde el punto de vista práctico los resultados son parecidos y no deben diferir en más de 3 mmol/L. Por tanto, pueden interpretarse de la misma forma. Una concentración de hidrogenocarbonato en el plasma baja en un perfil electrolítico indicará habitualmente la presencia de una acidosis metabólica.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Las respuestas compensadoras previstas de la concentración de hidrogenocarbonato o la presión parcial de dióxido de carbono cuando el pH cambia como resultado de trastornos ácido-básicos primarios se representan en la tabla 1.

Fig. 1 **Analizador de gases sanguíneos.**

En la figura 2 se muestra el enfoque práctico para la interpretación de los resultados de los gases sanguíneos. Las etapas para clasificar el trastorno ácido-básico son las siguientes:

- Mire primero el pH. Decida si existe acidosis o alcalosis.
- Si el pH está disminuido, decida cuál es la causa principal de la acidosis. Mire la presión parcial de dióxido de carbono. Si está elevada, hay una acidosis respiratoria. Mire la concentración de hidrogenocarbonato. Si está disminuida, hay una acidosis metabólica.
- Si el pH está aumentado, decida cuál es la causa principal de la alcalosis. Mire la presión parcial de dióxido de carbono. Si está baja, hay una alcalosis respiratoria. Mire la concentración de hidrogenocarbonato. Si está alta, hay una alcalosis metabólica.
- Después de haber decidido el trastorno ácido-básico principal, observe si hay compensación.

Tabla 1 **Trastornos ácido-básicos primarios y respuestas compensadoras**

Trastorno primario	Respuesta compensadora
↑ pCO_2 (Acidosis respiratoria)	↑ $[HCO_3^-]$
↓ pCO_2 (Alcalosis respiratoria)	↓ $[HCO_3^-]$
↓ $[HCO_3^-]$ (Acidosis metabólica)	↓ pCO_2
↑ $[HCO_3^-]$ (Alcalosis metabólica)	↑ pCO_2

Habrá un cambio en el otro componente (el que no se empleó para determinar el trastorno principal), en la dirección que «compensa» el trastorno primario. Si no existe, el trastorno ácido-básico puede no ser compensado. Si el cambio tiene lugar en la dirección *opuesta* puede asociarse un segundo trastorno ácido-básico. Incluso si hay compensación, considere la posibilidad de que exista un segundo problema ácido-básico que simule la respuesta compensadora.

- Si hay compensación, decida si el trastorno está completamente o parcialmente compensado. Si la compensación es total, el pH resultante estará dentro de los valores fisiológicos.

CASOS CLÍNICOS

El consejo práctico anterior se ilustra mejor por los siguientes cuatro ejemplos:

- Un paciente con bronquitis crónica. Los valores de las magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico son: pH = 7,35; pCO_2 = 9,5 kPa; $[HCO_3^-]$ = 39 mmol/L. Existe una *acidosis respiratoria compensada*.
- Un paciente que ha tenido un ataque agudo de asma. Los valores de las magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico son: pH = 7,62; pCO_2 = 2,5 kPa; $[HCO_3^-]$ = 20 mmol/L. Existe una *alcalosis respiratoria* aguda y, por tanto, *descompensada*.
- Un hombre joven con una historia de dispepsia e ingestión excesiva de alcohol que produce una historia de 24 h de vómitos. Los valores de las magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico son: pH = 7,55; pCO_2 = 7,2 kPa;

Material protegido por derechos de autor

$[HCO_3^-]$ = 48 mmol/L. Existe una *alcalosis metabólica parcialmente compensada*.

- Un hombre de 50 años de edad con una historia de 2 semanas de vómitos y diarrea. Los valores de las magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico son: pH = 7,20; pCO_2 = 2,8 kPa; $[HCO_3^-]$ = 8 mmol/L. Existe una *acidosis metabólica parcialmente compensada*.

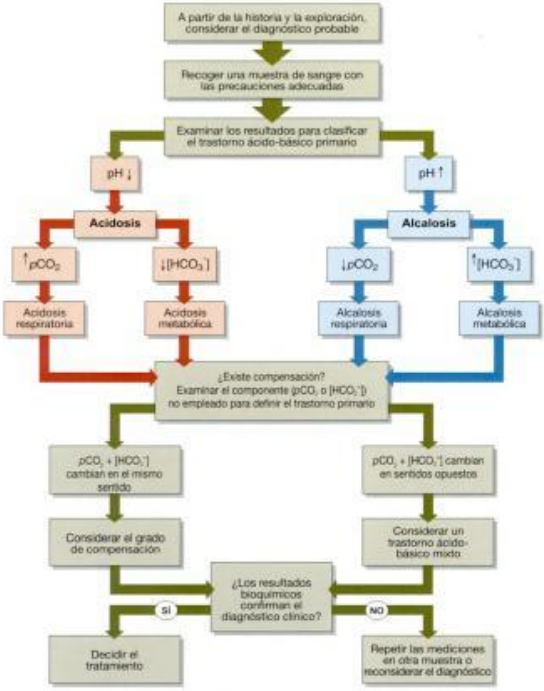

A partir de la historia y la exploración, considerar el diagnóstico probable
Recoger una muestra de sangre con las precauciones adecuadas
Examinar los resultados para clasificar el trastorno ácido-básico primario
pH ↓
pH ↑
Acidosis
Alcalosis
↑pCO2
↓[HCO3-]
↓pCO2
↑[HCO3-]
Acidosis respiratoria
Acidosis metabólica
Alcalosis respiratoria
Alcalosis metabólica
¿Existe compensación? Examinar el componente (pCO2 o [HCO3-]) no empleado para definir el trastorno primario
pCO2 + [HCO3-] cambian en el mismo sentido
pCO2 + [HCO3-] cambian en sentidos opuestos
Considerar el grado de compensación
Considerar un trastorno ácido-básico mixto
¿Los resultados bioquímicos confirman el diagnóstico clínico?
SÍ
NO
Decidir el tratamiento
Repetir las mediciones en otra muestra o reconsiderar el diagnóstico

Fig. 2 **Trastornos ácido-básicos: diagnóstico y tratamiento.**

Caso clínico 17

Una mujer de 56 años ingresó gravemente enferma y confusa. La paciente presentaba un edema sistémico y estaba siendo tratada con furosemida. Al ingreso se obtuvieron los siguientes resultados bioquímicos:

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$	$[HCO_3^-]$	[Urea]	pH	pCO_2	pO_2
		mmol/L				kPa	kPa
135	2,6	59	53	6,8	7,48	9,3	12

- ¿Cuál es la evidencia que esta paciente tiene un trastorno ácido-básico mixto? Identifique los componentes.
- Explique la etiología de estos resultados.
- ¿Cómo debe tratarse a esta paciente?

Comentario en la página 153.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS ÁCIDO-BÁSICOS

Muchos trastornos ácido-básicos son secundarios a otras alteraciones. En la mayoría de los casos el tratamiento adecuado del trastorno ácido-básico consiste en tratar la enfermedad subyacente. Esto puede suponer:

- Fluidoterapia e insulina en la cetoacidosis diabética.
- Ventilación artificial intermitente con presión positiva.
- Mejorar el caudal de fluido glomerular repoviendo el volumen de sangre.

En los casos en los que hay una acidosis que supone un riesgo vital, puede plantearse la perfusión de hidrogenocarbonato de sodio. Las circunstancias en las que puede ser adecuado incluyen la cetoacidosis diabética grave. El hidrogenocarbonato de sodio también debe emplearse con cuidado. Puede ser necesaria la monitorización estricta del paciente mediante la medición repetida de las magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico.

Nota clínica

La sobrecompensación de un trastorno ácido-básico no tiene lugar de forma fisiológica, pero se puede inducir por el uso inadecuado de la ventilación artificial o de soluciones intravenosas de bicarbonato de sodio.

Trastornos ácido-básicos: diagnóstico y tratamiento

- Debe procurarse excluir el aire de la muestra de sangre arterial que se obtiene para medir las magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico y debe organizarse su transporte rápido al laboratorio.
- Los analizadores de gases sanguíneos miden el pH y la pCO_2 directamente y calculan la $[HCO_3^-]$. Esta concentración de hidrogenocarbonato calculada es similar, aunque no idéntica a la concentración de hidrogenocarbonato obtenida a partir del perfil electrolítico realizado en una muestra de suero o plasma.
- Los trastornos ácido-básicos pueden clasificarse como acidosis o alcalosis, compensados o descompensados, total o parcialmente compensados.
- El estado clínico del paciente y valores de magnitudes relacionadas con el equilibrio ácido-básico deben compararse siempre.
- El tratamiento de los trastornos ácido-básicos debe dirigirse a la corrección de la enfermedad subyacente.

Material protegido por derechos de autor

PROTEÍNAS Y ENZIMAS

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

El plasma contiene una serie de proteínas con diferentes funciones. Hay muchas proteínas caracterizadas cuya función aún no se conoce. El laboratorio clínico mide cotidianamente las concentraciones de proteína («proteínas totales») y de albúmina, generalmente en una muestra de suero y se refiere a la fracción globulina como la diferencia entre los dos resultados anteriores. La concentración de otras proteínas se mide por grupos (p. ej., γ-globulinas) o por métodos inmunoquímicos (por ejemplo, algunas hormonas y marcadores tumorales). Las enzimas se estudian midiendo su concentración catalítica o su concentración de masa mediante métodos inmunoquímicos.

La electroforesis simple de una muestra de suero separa sus proteínas en cinco bandas y es especialmente útil para demostrar la presencia de una paraproteína (págs. 46-47), derivada de células neoplásicas.

PROTEÍNA

Los cambios en la concentración de proteína («proteínas totales») en el plasma son frecuentes. Una concentración elevada de proteína en el plasma puede indicar la presencia de una paraproteína; una concentración disminuida suele indicar que la concentración de albúmina en el plasma es baja.

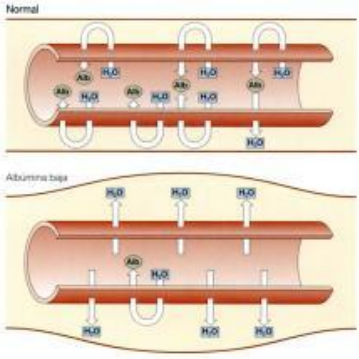


Fig. 1 **Patogénesis del edema en la hipoalbuminemia.**

ALBÚMINA

La albúmina es la principal proteína plasmática y es sintetizada y secretada por el hígado. Supone alrededor del 50% de la producción proteica hepática total. La albúmina tiene una semivida en plasma de alrededor de 20 días y un descenso significativo de la concentración de albúmina en el plasma ocurre lentamente si hay una síntesis reducida. La albúmina es la proteína que contribuye mayormente a la presión oncótica del plasma. Si la concentración de albúmina desciende mucho, el resultado es la aparición de edema (fig. 1). Hay tres motivos principales para que se produzca una disminución de la concentración de albúmina en el plasma:

- *Síntesis disminuida.* Puede deberse a malnutrición o malabsorción. La síntesis disminuida también es un signo de enfermedad hepática crónica avanzada.
- *Distribución o dilución alterada.* La hipoalbuminemia puede ser inducida por la hiperhidratación o si existe una permeabilidad capilar aumentada como ocurre en la septicemia.
- *Excreción o degradación alterada.* Las causas son: síndrome nefrótico, enteropatías perdedoras de proteínas, quemaduras, hemorragia y estados catabólicos.

Aunque las mediciones de la concentración de albúmina en el suero han sido usadas para monitorizar la respuesta de un paciente al soporte nutricional a largo plazo, son poco fiables por su escasa sensibilidad diagnóstica.

PROTEÍNAS ESPECÍFICAS

La medición de la concentración de una serie de proteínas específicas proporciona información útil para el diagnóstico y el tratamiento de algunas enfermedades (tabla 1). Se observan cambios característicos en la concentración de ciertas proteínas plasmáticas después de la cirugía o un traumatismo, o durante una infección o el crecimiento de un tumor. Las proteínas implicadas se denominan reactantes de fase aguda (págs. 102-103). La concentración de estas proteínas de fase aguda en el plasma puede emplearse para monitorizar la evolución del cuadro o su tratamiento.

Nota clínica

La única magnitud inespecífica de la presencia de enfermedad, comparable a la concentración de proteína C reactiva en el plasma, es la longitud de la eritrosedimentación. Esto refleja, en parte, la intensidad de la respuesta de fase aguda. Las variaciones de eritrosedimentación son mucho menores que las de la concentración de proteína C reactiva en el plasma y reflejan peor el estado clínico del paciente. También está afectada por el número y la morfología de los eritrocitos. La concentración de proteína C reactiva en el plasma puede medirse actualmente con relativa facilidad y se prefiere a la eritrosedimentación en la mayoría de situaciones patológicas. La eritrosedimentación como un indicador inespecífico de enfermedad puede ser útil, por ejemplo, en el estudio de las paraproteinemias que no necesariamente provocan una respuesta de fase aguda.

Tabla 1 **Proteínas específicas cuya concentración se mide en el suero**

Nombre de la proteína	Función	Motivo para la prueba
α_1-Antitripsina	Inhibidor de las proteasas	Reducida en la deficiencia de α_1-antitripsina
β_2-Microglobulina	Una subunidad del antígeno HLA en todas las membranas celulares	Aumentada en la disfunción tubular renal
Ferroxidasa («ceruloplasmina»)	Enzima oxidante	Reducida en la enfermedad de Wilson
Proteína C reactiva	Implicada en la respuesta inmune	Aumentada en la enfermedad aguda, especialmente la infección
Ferritina	Transporta hierro a los tejidos	Proporciona una indicación de los depósitos de hierro en el cuerpo
Haptoglobina	Transporta hemoglobina	Reducida en situaciones de hemólisis
Globulina enlazante de tiroxina	Transporta la tiroxina	Estudio de la enfermedad tiroidea
Globulina enlazante de hormonas sexuales	Transporta testosterona y estradiol	Estudio de una testosterona aumentada
Transferrina	Transporte de hierro	Valoración de la respuesta al soporte nutricional

ENZIMAS

ENZIMAS PLASMÁTICAS EN LA ENFERMEDAD

Las enzimas pueden clasificarse en dos grupos. Algunas, como las enzimas de la cascada de la coagulación, tienen una función definida en el plasma. Otras eran originalmente componentes celulares, o se crearon en el interior de las células para ser secretadas en el tracto gastrointestinal. Aparecen en la sangre de forma ocasional y la medición de su concentración tiene valor en el diagnóstico. La lesión de los tejidos de origen, o la proliferación de las células a partir de las cuales surgen estas enzimas, darán lugar a un aumento en la concentración catalítica de estas enzimas en el plasma (fig. 2). Debe observarse que los incrementos en la concentración catalítica en el plasma tan sólo son aproximadamente proporcionales a la extensión de la lesión tisular.

Las enzimas de las que se ha demostrado que su concentración en el plasma tiene valor diagnóstico son las siguientes:

- *Fosfatasa ácida:* un marcador tumoral en el carcinoma de próstata.
- *Alanina-aminotransferasa:* un indicador de lesión hepatocelular.
- *Fosfatasa alcalina:* aumenta en la enfermedad hepática colestática y es un marcador de actividad osteoblástica en la enfermedad ósea.
- α-*Amilasa:* un indicador de daño celular en la pancreatitis aguda.
- *Aspartato-aminotransferasa:* un indicador de lesión hepatocelular o un marcador de lesión muscular, como en un infarto agudo de miocardio.
- *Creatina-cinasa:* un marcador de lesión muscular e infarto agudo de miocardio.
- γ-*Glutamiltransferasa:* un marcador sensible de lesión celular hepática.
- *Lactato-deshidrogenasa:* un marcador de lesión muscular.

Otra enzima de interés especial es la colinesterasa. La colinesterasa, normalmente implicada en el proceso de conducción neuromuscular, hidroliza la succinilcolina, un fármaco relajante muscular empleado en anestesia. Los pacientes con colinesterasa anormal pueden ser incapaces de hidrolizar adecuadamente el fármaco y, como consecuencia, sufrir una parálisis prolongada después de la anestesia. Esto se denomina apnea por succinilcolina. Las mediciones de la concentración catalítica de colinesterasa también son útiles para el diagnóstico del envenenamiento con pesticidas, que son inhibidores de la colinesterasa.

MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ISOENZIMAS

Algunas enzimas se encuentran en el plasma en dos o más formas moleculares. Estas variantes se conocen como isoenzimas y, aunque tienen estructuras diferentes, realizan la misma función catalítica. A partir de tejidos diferentes pueden originarse isoenzimas diferentes y su detección específica puede dar las claves respecto al órgano afectado. Las isoenzimas de la fosfatasa alcalina pueden distinguir entre una enfermedad ósea y hepática, especialmente en pacientes en los que se sospechan metástasis en el hueso o en el hígado. La isoenzima 2 de la creatina-cinasa es útil para el diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio. El músculo cardíaco contiene proporcionalmente más de esta isoenzima que el músculo esquelético, y las concentraciones elevadas de creatina-cinasa 2 indican que se ha producido un infarto agudo de miocardio.

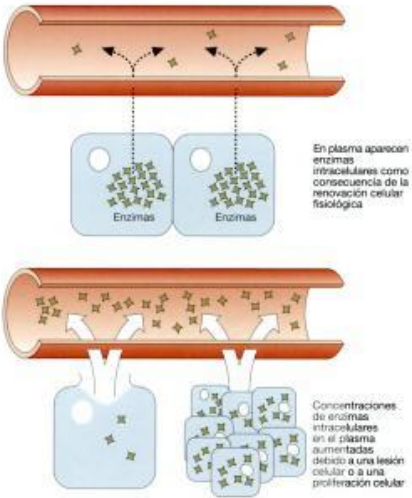

Enzimas
Enzimas
En plasma aparecen enzimas intracelulares como consecuencia de la renovación celular fisiológica
Concentraciones de enzimas intracelulares en el plasma aumentadas, debido a una lesión celular o a una proliferación celular

Fig. 2 **Concentraciones de enzimas intracelulares en el plasma.**

Caso clínico 18

Ocho meses después de un ataque de glomerulonefritis aguda, una ama de casa de 38 años de edad fue hospitalizada para un estudio de un edema bilateral progresivo de las piernas. A la exploración, tenía una presión arterial normal y mostraba un edema con fóvea en ambos tobillos y bases pulmonares deslustradas. Tenía palidez e hinchazón facial y reconoció haber padecido frecuentes infecciones leves intercurrentes.

- ¿Cuál es su diagnóstico de presunción?
- ¿Qué exámenes bioquímicos solicita, y en qué orden?
- ¿Qué resultados son coherentes con su diagnóstico?

Comentario en la página 153.

Proteínas y enzimas

- Un aumento de la concentración de proteína en una muestra de suero suele ser debido a un incremento en la fracción de la globulina y puede indicar la presencia de una paraproteína.
- Una disminución de la concentración de proteína suele ser debida a hipoalbuminemia.
- La albúmina es el principal determinante de la presión oncótica del plasma. Una albúmina muy baja da lugar a edema.
- Las concentraciones catalíticas aumentadas en el plasma indican una lesión celular o un aumento de la proliferación celular.
- Las isoenzimas son formas de una enzima que son estructuralmente diferentes, pero que tienen propiedades catalíticas similares. La medición de la concentración de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina y de la creatina-cinasa tienen un valor clínico.

Material protegido por derechos de autor

INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas, o anticuerpos, son proteínas producidas por las células plasmáticas de la médula ósea como parte de la respuesta inmune. Las células plasmáticas son linfocitos B transformados después de la exposición a un antígeno exógeno (o en ocasiones uno endógeno).

ESTRUCTURA

Todas las inmunoglobulinas tienen la misma estructura básica y constan de cadenas polipeptídicas idénticas, dos ligeras y dos pesadas, unidas por puentes disulfuro (fig. 1). Las cadenas ligeras pueden ser de dos tipos: kappa o lambda. Las cadenas pesadas pueden ser de cinco tipos: alfa, gamma, delta, épsilon y mu. Las inmunoglobulinas se nombran según su tipo de cadena pesada: IgA, IgG, IgD, IgE e IgM.

Las moléculas se caracterizan por dos áreas funcionales:

- El *extremo variable*, o *Fab*, es el área que reconoce y se une al antígeno.
- El *extremo Fc*, es responsable de la interacción con otros componentes del sistema inmune, por ejemplo, el complemento y las células T auxiliares.

Las diversas clases de inmunoglobulinas tienen diferentes estructuras terciarias y funciones (tabla 1). Los anticuerpos principales en el plasma son IgG, IgA e IgM.

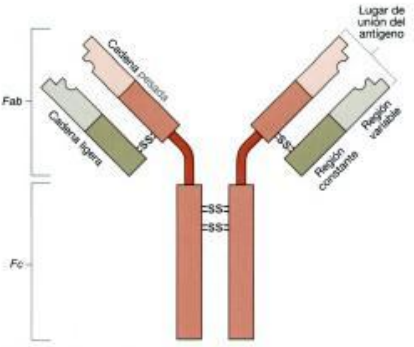


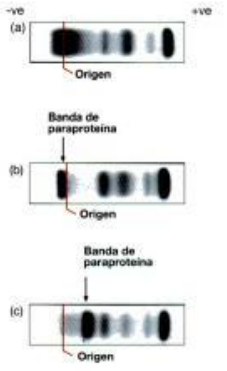
Fig. 1 **Estructura de una inmunoglobulina.**

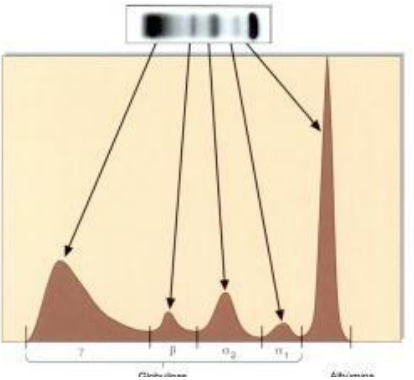
Tabla 1 **Clases de inmunoglobulinas**

Inmunoglobulina	Estructura	Localización	Acción
IgG	Monómero	Líquido extracelular	Neutraliza toxinas, activa el complemento
IgA	Dímero	Líquido extracelular + secreciones	Antimicrobiana
IgM	Pentámero	Principalmente intravascular	La primera que se produce en la respuesta inmune
IgD	Monómero	Líquido extracelular + membrana celular	Receptores de antígenos en la superficie celular
IgE	Monómero	Líquido extracelular	Antialergénica, antiparasitaria

ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS SÉRICAS

La electroforesis puede realizarse para estudiar diversas anomalías de las proteínas. El patrón fisiológico se muestra en la figura 2a. Las inmunoglobulinas se detectan principalmente en el área de la γ-globulina de la electroforesis. Para la electroforesis debe emplearse suero porque el fibrinógeno del plasma produce una banda discreta que puede confundirse fácilmente con una paraproteína. La electroforesis puede mostrar deficiencias o excesos importantes de inmunoglobulinas y si existen bandas (paraproteínas) discretas (figs. 2b y 2c). Se puede obtener una medida cuantitativa de cada clase de proteína colocando en una gráfica la banda de electroforesis (fig. 3).





EXAMEN

Las inmunoglobulinas pueden examinarse de diferentes formas y la necesidad de solicitar este examen suele ser desencadenada por la observación de un incremento de la fracción «globulina» (pág. 44). Si se detecta una anomalía, se puede confirmar mediante inmunofijación o midiendo por otros medios la concentración del tipo particular de inmunoglobulina o de hecho de cadenas ligeras o pesadas que las componen.

AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

La concentración de inmunoglobulinas en el plasma puede estar aumentada de forma inespecífica en un gran número de infecciones y también en enfermedades autoinmunes. La síntesis aumentada deriva de diversas líneas celulares, cada una de ellas produciendo su propia inmunoglobulina específica. Por tanto, se dice que la respuesta es *policlonal* y origina un incremento difuso de la masa de proteínas en la región de la γ-globulina en la electroforesis. Por el contrario, las células de un clon único producen anticuerpos idénticos. Cuando las células se multiplican la producción de inmunoglobulinas aumenta lo suficiente para que se observe en la electroforesis como una banda única discreta. Ésta puede ser una inmunoglobulina intacta o un fragmento y se denomina paraproteína.

Paraproteinas

Las paraproteínas se encuentran en el mieloma, en la macroglobulinemia de Waldenström y en las enfermedades de las cadenas pesadas. Son cuadros neoplásicos. Las paraproteínas pueden derivar de cualquiera de las clases de inmunoglobulinas. Las cadenas ligeras monoclonales se producen en mayor cantidad que las cadenas pesadas en el 50% de los casos de mieloma y en el 15% de los casos sólo se encuentran cadenas ligeras. Estas cadenas ligeras son lo bastante pequeñas como para llegar a la orina, donde se conocen como proteína de Bence-Jones. Es posible que la electroforesis del suero no muestre la presencia de cadenas ligeras y puede ser necesaria la electroforesis de la orina después de concentrarla para demostrar la paraproteína.

El mieloma se caracteriza por metástasis óseas y el dolor óseo suele ser el síntoma de presentación. En caso de síntesis aumentada de inmunoglobulinas anormales, hay otras funciones de la médula ósea que están reducidas, y hay una disminución en la formación de eritrocitos, leucocitos y plaquetas y una menor producción de inmunoglobulinas normales. Las consecuencias son la anemia y la susceptibilidad a la infección. El tratamiento del mieloma supone el uso de fármacos supresores de la médula ósea. La plasmaféresis (sustitución del plasma del paciente por plasma de individuos sanos, sin retención de sus propios componentes celulares) se ha empleado en el tratamiento del mieloma y la macroglobulinemia de Waldenström.

En ocasiones se encuentran paraproteínas en pacientes que no presentan ninguna otra enfermedad. Esto se denomina paraproteinemia benigna, pero este diagnóstico debe hacerse sólo después de haber excluido la posibilidad de un mieloma por la imposibilidad de progreso de la enfermedad, como se demuestra por la falta de incremento de la concentración de la paraproteína en el plasma con el tiempo. Es preciso un seguimiento regular y cuidadoso de estos pacientes.

Tabla 2 **Causas de hipogammaglobulinemia**

Tipo	Causas específicas
Fisiológica	Las concentraciones de IgA e IgM son bajas al nacer
Genética	Agammaglobulinopatía ligada al cromosoma X de Bruton
Adquirida	Malnutrición
	Malignidad
	Infecciones, por ejemplo, sida, sarampión
	Fármacos inmunosupresores, por ejemplo, azatioprina, ciclosporina

DEFICIENCIA O AUSENCIA DE INMUNOGLOBULINAS

Las deficiencias o ausencias de inmunoglobulinas pueden aparecer como consecuencia de infecciones, anomalías genéticas o los efectos del tratamiento (tabla 2). Cuando la situación es irreversible, se ha empleado el tratamiento sustitutivo, ya sea mediante adición de plasma rico en inmunoglobulina o mediante trasplante de médula ósea que contiene células plasmáticas competentes.

Caso clínico 19

Un hombre de 45 años de edad se presentó con dolor lumbar intenso y malestar. Había perdido 3 kg de peso en 3 meses. En el hemograma se observaron muchos eritrocitos y leucocitos primitivos. La biopsia de médula ósea demostró un exceso de células plasmáticas. No tenía una banda de paraproteína en la electroforesis del suero. El examen de la orina concentrada reveló un exceso de cadenas ligeras monoclonales.

- ¿Cuál es el diagnóstico?

Comentario en la página 153.

Nota clínica

El diagnóstico de mieloma requiere que existan dos de los siguientes datos:

- Una paraproteína en el suero o en la orina.
- Infiltración celular plasmática en la médula ósea.
- Evidencia radiológica de lesiones óseas (fig. 4).

Fig. 4 **Radiografía de cráneo que muestra un mieloma.**

Inmunoglobulinas

- La electroforesis del suero puede confirmar la presencia de una paraproteína en una muestra de un paciente con una fracción de globulina aumentada.
- Algunos mielomas producen sólo cadenas ligeras inmunológicas. Esto se observa mejor mediante la electroforesis de la orina.
- Los exámenes de las inmunoglobulinas pueden proporcionar información sobre:
  - inmunodeficiencia,
  - respuesta a la infección.
- Las mediciones seriadas de las concentraciones de inmunoglobulinas pueden ser de ayuda para el seguimiento de la progresión de la enfermedad o para la monitorización del tratamiento.

Material protegido por derechos de autor

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El infarto agudo de miocardio, también conocido como trombosis coronaria, es una de las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad en adultos. El infarto agudo de miocardio suele diagnosticarse por una historia de dolor precordial opresivo, cambios característicos en el electrocardiograma y liberación de enzimas musculares cardíacas.

FISIOPATOLOGÍA

El infarto agudo de miocardio se produce cuando el aporte de sangre al músculo coronario se reduce por debajo de cierto valor, generalmente como resultado de la rotura de una placa ateromatosa y la trombosis que la recubre. Puede ir precedido por episodios menos graves de dolor torácico (angina de pecho) debido a reducción de la perfusión coronaria causada por el estrechamiento de las arterias por la placa ateromatosa (fig. 1).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele estar bien orientado por la historia, aunque hay otras fuentes de aparente dolor cardíaco. Habitualmente se observan los cambios característicos de infarto agudo de miocardio en el electrocardiograma. No obstante, puede que el patrón característico del electrocardiograma no exista hasta 24 h después del infarto. Los cambios desde un electrocardiograma normal hasta un patrón de infarto no complicado varían según el lugar y el tamaño del área de lesión. En la figura 2 se muestra un cambio típico. Un infarto nuevo en un corazón previamente dañado dará lugar a un patrón en el electrocardiograma que será más difícil de interpretar.

El diagnóstico precoz es importante, puesto que cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor es el pronóstico. No debe iniciarse el tratamiento con estreptocinasa u otros agentes que reducen la trombosis intravascular hasta que no se haya hecho un diagnóstico definitivo.

Las magnitudes bioquímicas complementan los hallazgos en el electrocardiograma. Suelen emplearse las mediciones de la concentración de tres enzimas en el plasma en el diagnóstico y el seguimiento del infarto agudo de miocardio. Éstas enzimas son las siguientes:

- Creatina-cinasa.
- Aspartato-aminotransferasa.
- Lactato-deshidrogenasa.

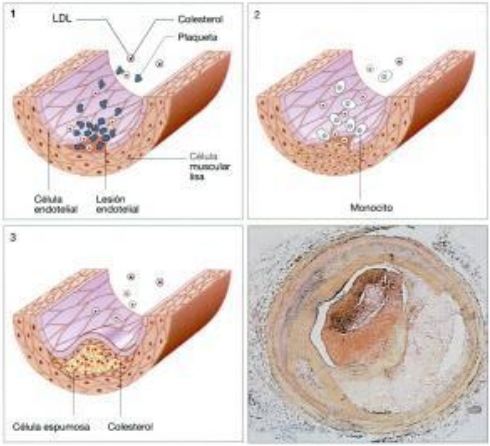


Fig. 1 **Desarrollo de un ateroma en las arterias coronarias, con una sección histopatológica (arriba a la derecha).**

En la figura 3 se muestra la concentración catalítica de estas enzimas en el plasma después de un infarto agudo de miocardio. Las concentraciones de creatina-cinasa aumentan rápidamente, alcanzando su máximo a las 24 h, con incrementos más lentos de las concentraciones de aspartato-aminotransferasa y lactato-deshidrogenasa. La caída más rápida de la concentración de creatina-cinasa permite que se pueda emplear en el diagnóstico del reinfarto, lo que sucede a veces en pacientes que aún están en el hospital. Observe que las concentraciones de estas enzimas pueden no estar aumentadas en las primeras 4 h después del infarto.

Aunque existe una relación entre el tamaño del infarto y la cantidad de enzima liberada al plasma, el uso de magnitudes enzimáticas para predecir la gravedad del infarto no se ha demostrado muy útil en la práctica. Esto suele estimarse valorando la función cardíaca una vez que el paciente se ha estabilizado. La aparición de arritmias cardíacas, que está influida por la localización y por el tamaño del infarto, es un determinante principal de la muerte de estos pacientes.

Creatina-cinasa

La creatina-cinasa también es liberada por el músculo esquelético dañado. Aunque la isoenzima predo-

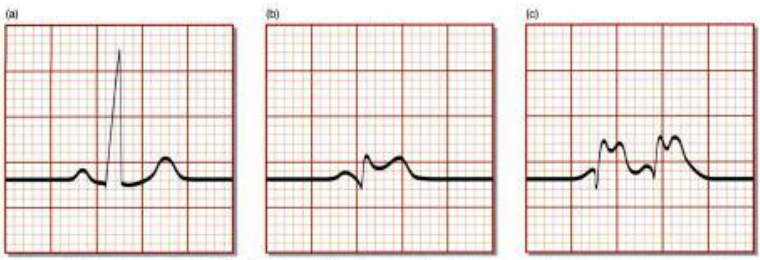


Fig. 2 **Cambios en el electrocardiograma después de un infarto agudo de miocardio. (a)** Normal. **(b)** 2 h después del inicio del dolor torácico. Observe el segmento ST elevado. **(c)** 24 h más tarde el paciente tuvo un nuevo episodio de dolor precordial.

Material protegido por derechos de autor

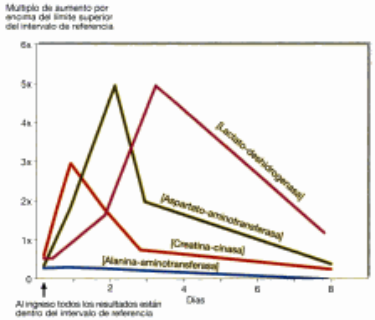


Fig. 3 **Concentraciones de las enzimas en el plasma después de un infarto agudo de miocardio no complicado.**

minante en las células musculares cardíacas es la misma que en el músculo esquelético (creatina-cinasa 3), las células cardíacas contienen otra isoenzima, la creatina-cinasa 2. Esta isoenzima es un indicador más específico de lesión muscular cardíaca y su concentración en el plasma cada vez se emplea más (que la creatina-cinasa total) en el estudio del infarto agudo de miocardio.

Aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa

La liberación de aspartato-aminotransferasa no es específica del infarto agudo de miocardio, pero también se halla en muchas enfermedades agudas que afectan el hígado y el músculo esquelético. La concentración de alanina-aminotransferasa se mide a veces como parte del «perfil cardíaco» (fig. 3). La alanina-aminotransferasa se encuentra en mayor cantidad en el hígado que en el músculo, y una concentración de alanina-aminotransferasa fisiológica junto con una concentración de aspartato-aminotransferasa elevada confirma que la enfermedad hepática no ha contribuido al aumento de las magnitudes enzimáticas. Aproximadamente el 25% de los pacientes con embolia pulmonar, que figura en el diagnóstico diferencial del infarto agudo de miocardio y que puede causar dolor torácico o no, muestra una concentración elevada de aspartato-aminotransferasa, y también puede cursar con incremento de la concentración de lactato-deshidrogenasa.

Lactato-deshidrogenasa

Al igual que las otras enzimas empleadas en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio, la lactato-deshidrogenasa no es específica del músculo cardíaco, y se encuentra en el hígado y en los eritrocitos. Aunque existe una diferencia mensurable entre la isoenzima lactato-deshidrogenasa 1 en el corazón y la isoenzima lactato-deshidrogenasa 5 en el hígado, los eritrocitos también pueden liberar lactato-deshidrogenasa 1. Por tanto, hay que procurar que la sangre, para medir la concentración de lactato-deshidrogenasa, no permanezca mucho tiempo sin ser analizada después de la extracción, para evitar que la hemólisis *in vitro* invalide los resultados.

Otras magnitudes bioquímicas

Hay otros componentes bioquímicos cuyas concentraciones se están mostrando útiles en el infarto agudo de miocardio:

- *Mioglobina.* Es detectable al cabo de 1-3 h después del infarto. Puede ser el indicador más precoz de este suceso y, por tanto, es útil para seleccionar a los pacientes con dolor torácico que se atienden en el servicio de urgencias.
- *Troponina I y T.* Las concentraciones de las troponinas cardíacas I y T en el plasma tienen una alta sensibilidad y especificidad diagnósticas para el infarto agudo de miocardio. Al igual que la creatina-cinasa 2, son liberadas por las células musculares cardíacas lesionadas entre 3 y 12 h después del infarto, pero permanecen elevadas mucho más tiempo.
  La concentración de troponina T puede tardar 2 semanas en volver a sus valores fisiológicos, mientras que el aumento de la concentración de troponina I se soluciona entre 5 y 10 días.
  Las concentraciones de las troponinas se han empleado con éxito en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio y en la estratificación del riesgo de los pacientes con angina inestable.

Estos marcadores musculares de necrosis miocárdica se han estado empleando cada vez más en la práctica clínica, pero todavía hay dudas sobre cuál es el marcador preferido.

SOPORTE DESPUÉS DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La progresión de la cardiopatía coronaria puede retrasarse significativamente y recuperarse en los pacientes con la enfermedad establecida. Además de tratar cualquier arritmia, la insuficiencia cardíaca o la angina residual, los pacientes pueden tener factores de riesgo modificables como hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensión y consumo de tabaco, que pueden minimizarse con un tratamiento y consejos adecuados.

Infarto de miocardio

- Para realizar el diagnóstico de infarto de miocardio, deben presentarse dos de los siguientes datos:
  - dolor torácico intenso,
  - cambios en el electrocardiograma indicativos de infarto agudo de miocardio,
  - liberación de enzimas cardíacas
- Las enzimas cardíacas son: creatina-cinasa, aspartato-aminotransferasa y lactato-deshidrogenasa.
- La concentración de la isoenzima de la creatina-cinasa 2 es un indicador más selectivo de lesión del músculo cardíaco que la concentración de creatina-cinasa total y puede detectarse en el plasma poco tiempo después del inicio del infarto agudo de miocardio.
- Las concentraciones de las troponinas cardíacas en el plasma se emplean como marcadores específicos en el infarto agudo de miocardio y la angina inestable.
- El diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio es importante ya que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible.

Caso clínico 20

Un hombre de 52 años acudió al servicio de urgencias con un dolor precordial intenso desde una hora antes. Previamente había sido atendido por dolor torácico y tenía una historia de 2 años de angina de esfuerzo.

- ¿Qué magnitudes específicas debe solicitar al laboratorio de bioquímica?

Comentario en la página 154.

Nota clínica

El signo clásico de un infarto agudo de miocardio es un dolor precordial opresivo que se irradia hacia el extremo del brazo izquierdo. No todos los pacientes que tienen un infarto agudo de miocardio experimentan esto. Además de las múltiples variedades de dolor anginoso, se conoce que una proporción considerable de infarto agudo de miocardio es «mudo» y que, por tanto, sólo se detecta con el electrocardiograma. En un estudio cardiológico europeo, el 2% de los hombres de mediana edad mostraban evidencia electrocardiográfica clara de un infarto agudo de miocardio previo no diagnosticado.

Material protegido por derechos de autor

EXAMEN BIOQUÍMICO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

INTRODUCCIÓN

El hígado desempeña un papel principal en la homeostasis de las proteínas, los glúcidos y los lípidos (fig. 1). Las vías metabólicas de la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs), la síntesis de aminoácidos y el proceso de fosforilación oxidativa tienen lugar en los hepatocitos, que están bien dotados de mitocondrias. El hígado contiene un sistema reticuloendotelial extenso para la síntesis y la degradación de las células sanguíneas. Las células hepáticas metabolizan, detoxifican y excretan tanto compuestos endógenos como exógenos. La excreción de productos finales hidrosolubles del metabolismo de los nutrientes y las toxinas, y de sustancias digestivas como los ácidos biliares, se produce en el árbol biliar.

FUNCIÓN HEPÁTICA

Las magnitudes bioquímicas relacionadas con la función hepática que se miden en el laboratorio clínico no reflejan la capacidad de este tejido para llevar a cabo cualquiera de las funciones que se han descrito anteriormente. Estas magnitudes simplemente proporcionan una orientación sobre la extensión y el tipo de lesión hepática. Generalmente, una solicitud de examen de laboratorio de la función hepática incluirá la medición de las concentraciones de bilirrubina, alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa y fosfatasa alcalina en el plasma. Conocer la concentración de albúmina en el plasma también puede tener algún valor en el estudio de la enfermedad hepática. Estas magnitudes bioquímicas pueden ayudar a diferenciar lo siguiente:

- Obstrucción del tracto biliar.
- Lesión hepatocelular aguda.
- Enfermedad hepática crónica.

Las concentraciones de bilirrubina y de fosfatasa alcalina en el plasma son índices de colestasis, un bloqueo en el flujo biliar. Las concentraciones catalíticas de las transaminasas en el plasma son indicadores de la integridad de las células hepáticas. La concentración de albúmina en el plasma refleja la capacidad de síntesis del hígado, aunque está afectada por muchos otros factores.

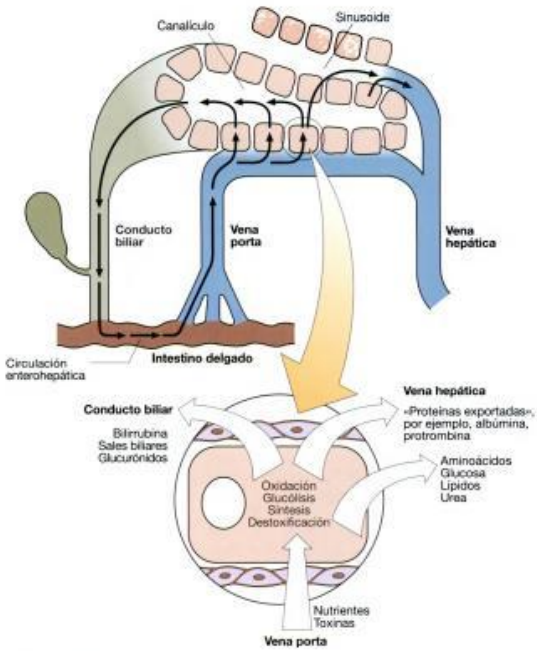


Fig. 1 **Función hepática.**

Bilirrubina

La bilirrubina deriva del grupo hemo, una protoporfirina que contiene hierro y se encuentra principalmente en la hemoglobina (fig. 2). Un adulto produce normalmente unos 450 µmol de bilirrubina cada día. Es insoluble en el agua y se transporta en el plasma casi totalmente unida a la albúmina. Es captada por las células hepáticas y esterificada para formar mono y diglucurónidos que son mucho más solubles en agua que la bilirrubina no esterificada. La bilirrubina esterificada se excreta en la bilis. La bilis contiene monoglucurónido de bilirrubina en un 25% y diglucurónido en el otro 75% del total, junto con trazas de bilirrubina no esterificada. Los componentes principales de la bilis son las sales biliares que participan en la digestión de las grasas y en su absorción desde el intestino delgado. La concentración de ácidos biliares en el plasma es mejor indicador de la función de transporte hepático que la concentración de bilirrubina.

En el íleo terminal y el colon la bilirrubina esterificada es atacada por bacterias para formar un grupo de compuestos que se conocen en conjunto como *estercobilinógeno*, la mayor parte del cual se excreta en las heces. Una parte es absorbida y puede ser excretada de nuevo del cuerpo a través de la bilis. Se encuentran pequeñas cantidades de estos tetrapirroles en la orina, donde se conocen como *urobilinógeno*.

Cuando se produce un bloqueo del tracto biliar, la bilirrubina no se excreta y su concentración en el plasma aumenta. El paciente está ictérico. El paciente con ictericia se describe más adelante en las páginas 52-53.

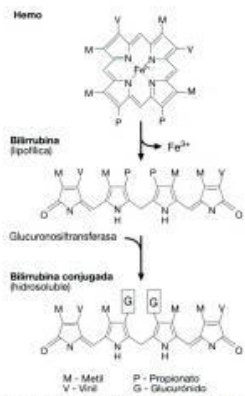


Fig. 2 **Estructura de la bilirrubina y la bilirrubina esterificada.**

Material protegido por derechos de autor

Aminotransferasas

Las concentraciones catalíticas de alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa en el plasma se emplean ampliamente en la práctica clínica como indicadores sensibles, aunque inespecíficos, de lesión aguda de los hepatocitos independientemente de su etiología. Las causas de daño hepático son la hepatitis, cualquiera que sea el agente causal, y la lesión tóxica que puede acompañar a una larga serie de agresiones sobre el hígado, incluyendo la sobredosis de fármacos. También se observan lesiones hepáticas agudas debidas a choque, hipoxia grave e insuficiencia cardíaca aguda (páginas 54-55).

Caso clínico 21

Una mujer de 60 años de edad con una historia de carcinoma de mama tratada mediante mastectomía 3 años antes refiere en el momento actual malestar general y dolores óseos. Los valores de las concentraciones de ion sodio, ion potasio, proteína, albúmina y calcio son fisiológicos. Los valores de las magnitudes relacionadas con la función hepática son los siguientes:

[Bilirrubina]	[Aspartato-aminotransferasa]	[Alanina-aminotransferasa]	[Fosfatasa alcalina]	[γ-Glutamil-transferasa]
μmol/L			μkat/L	
7	0,55	0,63	14,8	0,53

- Valorar estos resultados e indicar un diagnóstico probable.

Comentario en la página 154.

Fosfatasa alcalina

Los incrementos de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma en la enfermedad hepática son el resultado de una síntesis aumentada de la enzima por las células que se alinean a lo largo de los canalículos biliares, generalmente como respuesta a una colestasis, que puede ser intra o extrahepática. La colestasis, aunque sea de corta duración, da lugar a una concentración catalítica aumentada hasta al menos dos veces el límite superior de referencia. También puede haber una concentración catalítica aumentada de la fosfatasa alcalina en el plasma en la enfermedad infiltrativa del hígado, cuando existen lesiones que ocupan espacio (p. ej., tumores). También aparece en la cirrosis.

El hígado no es la única fuente de fosfatasa alcalina. Existen cantidades sustanciales en hueso, intestino delgado, placenta y riñón. En el plasma en condiciones fisiológicas, la concentración catalítica de fosfatasa alcalina deriva principalmente del hueso y el hígado, con pequeñas aportaciones del intestino. La fosfatasa alcalina placentaria aparece en la sangre materna en el tercer trimestre del embarazo. A veces, la causa del incremento de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina no será evidente de forma inmediata. Las isoenzimas óseas y hepáticas pueden separarse mediante electroforesis. Sin embargo, una concentración catalítica de γ-glutamiltransferasa en el plasma elevada (v. más adelante) sugiere que el hígado es la fuente de ese aumento de la concentración de fosfatasa alcalina.

γ-Glutamiltransferasa

La γ-glutamiltransferasa es una enzima microsomal que está ampliamente distribuida en los tejidos incluyendo el hígado y los túbulos renales. La concentración catalítica de γ-glutamiltransferasa en el plasma está aumentada siempre que exista colestasis, y es un indicador muy sensible de alteración hepática. Está afectada por la ingestión de etanol, incluso si no hay una hepatopatía reconocible. Los fármacos como la fenitoína inducen la síntesis de esta enzima. En la lesión hepática aguda, los cambios en la concentración catalítica de γ-glutamiltransferasa en el plasma son paralelos a los de las aminotransferasas.

Proteínas plasmáticas

La albúmina es la principal proteína producida por el hígado. Tiene una semivida en el plasma larga (15-19 días) y, por tanto, las disminuciones significativas de la concentración de albúmina aparecen lentamente si la síntesis se reduce bruscamente. La hipoalbuminemia es un signo de hepatopatía crónica avanzada. También puede presentarse en la lesión hepática aguda *grave*.

El tiempo de coagulación del plasma inducido por factor tisular («tiempo de protrombina»), que es una medida de la actividad de ciertos factores de coagulación elaborados en el hígado, se emplea a veces como un indicador de la función hepática de síntesis. La protrombina tiene una semivida muy corta, y un «tiempo de protrombina» prolongado puede ser el indicador más precoz de lesión hepatocelular.

La concentración de globulinas en el plasma se usa a veces como un indicador aproximado de la gravedad de la hepatopatía.

La α-fetoproteína se sintetiza en el hígado fetal. En los adultos sanos existe en el plasma a concentraciones bajas (< 20 μg/L). La medición de la concentración de α-fetoproteína en el plasma tiene valor en el estudio del carcinoma hepatocelular, en el cual esta concentración está aumentada en un 80-90% de los casos. La concentración de α-fetoproteína en el plasma también se emplea como marcador de los tumores de células germinales (págs. 130-131).

La concentración de otras proteínas, como la α_1-antitripsina y la ferroxidasa (ceruloplasmina), en el plasma, se miden en el diagnóstico de enfermedades específicas que afectan el hígado (pág. 55).

Pruebas de función hepática

- La solicitud de un examen bioquímico de la función hepática suele proporcionar resultados sobre las concentraciones de alanina-aminotransferasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina.
- La concentración catalítica de alanina-aminotransferasa en el plasma elevada indica una lesión hepatocelular.
- Las concentraciones de bilirrubina y de fosfatasa alcalina en el plasma aumentadas indican la presencia de colestasis, un bloqueo en el flujo biliar.
- La medición seriada de las magnitudes relacionadas con la función hepática tiene un valor máximo para el seguimiento de la progresión o la resolución de la enfermedad hepática.
- La medición de la concentración catalítica de γ-glutamiltransferasa en el plasma es un indicador de inducción enzimática hepatocelular debido a fármacos o etanol.

Nota clínica

Las técnicas de imagen desempeñan un papel importante en el estudio de la enfermedad hepática. La flecha señala un área de captación defectuosa del isótopo, lo que indica la presencia de una metástasis hepática en un paciente con una enfermedad maligna diseminada (fig. 3).

Fig. 3 **Gammagrafía del hígado.**

Material protegido por derechos de autor

ICTERICIA

La ictericia es una coloración de la piel o la esclerótica (fig. 1). Se debe a la presencia de bilirrubina en el plasma y generalmente no suele detectarse hasta que su concentración llega a ser superior a aproximadamente 40 µmol/L. En condiciones fisiológicas la concentración de bilirrubina en el plasma es inferior a 22 µmol/L.

La bilirrubina deriva del grupo tetrapirrólico que se encuentra en la hemoglobina y los citocromos. Habitualmente se esterifica con ácido glucurónico para hacerla más soluble y poder ser excretada en la bilis (fig. 2). Hay tres razones principales por las que pueden aumentar la concentración de bilirrubina en el plasma (fig. 3):

- *Hemólisis.* La degradación aumentada de hemoglobina produce bilirrubina, que satura el mecanismo de esterificación.
- *Fallo del mecanismo de esterificación en el interior del hepatocito.*
- *Obstrucción del sistema biliar.*

Tanto la bilirrubina esterificada como la no esterificada pueden existir en el plasma. La bilirrubina esterificada es hidrosoluble. La bilirrubina no esterificada no es hidrosoluble y se une a la albúmina, por lo que ya puede ser transferida a otras proteínas como las de las membranas celulares. Es neurotóxica y si su concentración en el plasma aumenta demasiado en los recién nacidos, puede producir una lesión cerebral permanente.

MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

Los metabolitos de la bilirrubina son responsables de la coloración marronosa de las heces. Si la bilirrubina no llega al intestino, las heces adquieren una coloración pálida. La bilirrubina en el intestino es metabolizada por bacterias para producir estercobilinógeno. Éste es absorbido en parte y se vuelve a eliminar en la orina en forma de urobilinógeno, y puede ser detectado con exámenes bioquímicos sencillos. Cuando se excretan cantidades importantes de bilirrubina esterificada, la orina puede ser de un color naranja intenso, especialmente si se la deja sedimentar.

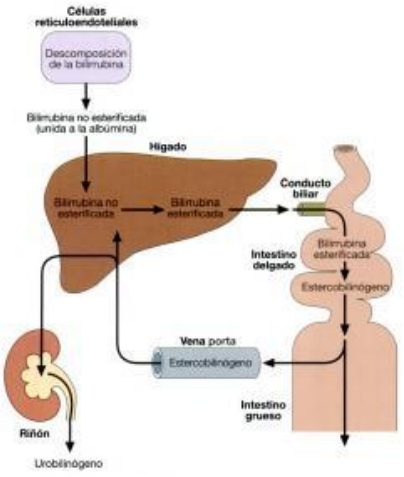


Fig. 2 **Metabolismo de la bilirrubina.**

Fig. 1 **Ictericia de la esclerótica del ojo.**

Las magnitudes bioquímicas para el estudio de la ictericia incluyen la concentración de alanina-aminotransferasa en el plasma como indicador de lesión hepática, así como las concentraciones de bilirrubina y de fosfatasa alcalina en el plasma, que son indicadores de colestasis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ictericia puede ser consecuencia de hemólisis, colestasis o lesión hepatocelular. Las causas y signos de éstas se resumen en la figura 3 y la tabla 1. Además, hay trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina. La enfermedad de Gilbert es el más frecuente y causa una hiperbilirrubinemia no esterificada leve debido a un trastorno en la esterificación de la bilirrubina.

Tabla 1 **Diagnóstico diferencial de laboratorio de la ictericia**

	Hemolítica	Colestática	Hepatocelular
Signos	• Bilirrubina generalmente < 75 µmol/L • Ausencia de bilirrubina en la orina • Reticulocitosis • Hemoglobina disminuida • Haptoglobina disminuida • Lactato-deshidrogenasa puede aumentar	• La bilirrubina puede estar muy aumentada • Presencia de bilirrubina en la orina • Fosfatasa alcalina generalmente 3 veces superior al límite superior de referencia • Aspartato-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa y lactato-deshidrogenasa en general moderadamente aumentadas	• Aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa muy aumentadas • La bilirrubina aumenta después • Presencia de bilirrubina en la orina • La fosfatasa alcalina aumenta después

Hemólisis

El aumento de la producción de bilirrubina causado por hemólisis da lugar a una hiperbilirrubinemia predominantemente no esterificada. Esto se encuentra habitualmente en los recién nacidos. Debe monitorizarse estrechamente la concentración de bilirrubina en el plasma en un neonato si asciende rápidamente. Si la concentración alcanza los 200 µmol/L, debe emplearse la fototerapia para romper la molécula y reducir estos valores. Si la concentración supera los 300 µmol/L, puede ser necesaria la exanguinotransfusión.

Obstrucción biliar extrahepática

Los cálculos biliares pueden bloquear total o parcialmente el conducto biliar. Este bloqueo se conoce como obstrucción extrahepática. Si es completo, tanto la concentración de bilirrubina en el plasma como la de fosfatasa alcalina están

Material protegido por derechos de autor

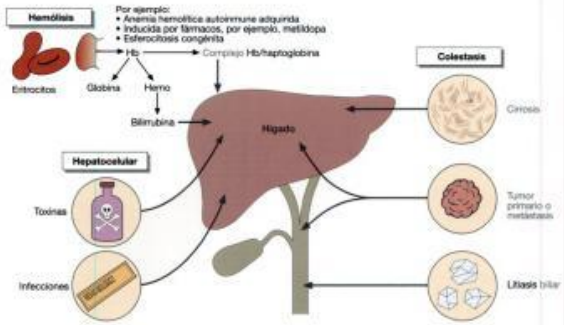


Fig. 3 **Causas de** ictericia.

aumentadas. Prácticamente no hay urobilinógeno en la orina. Las heces tendrán una coloración pálida. Cuando se soluciona la obstrucción, las heces recuperan su color y la orina vuelve a mostrar la presencia de urobilinógeno. Si el bloqueo es sólo parcial, la concentración de fosfatasa alcalina en el plasma puede estar ligeramente elevada mientras que la de bilirrubina puede estar dentro del intervalo de referencia. Este cuadro es clásico de una neoplasia secundaria aislada del hígado, que afecta parcialmente el conducto biliar. La parte normal funcionante del hígado es suficiente para procesar y excretar la bilirrubina. La cantidad de fosfatasa alcalina liberada en el plasma reflejará el grado de obstrucción. La obstrucción biliar intrahepática es mucho más difícil de diagnosticar que la obstrucción extrahepática. Los canalículos biliares se bloquean como consecuencia de la cirrosis, el cáncer hepático o una infección. Esto conduce a un aumento de la concentración de bilirrubina esterificada en el plasma.

Lesión hepatocelular

La obstrucción puede ser secundaria a una lesión de los hepatocitos por infección o toxinas, más que a una lesión del tracto biliar. Las causas más frecuentes de ictericia aguda que se observan en adultos son las hepatitis víricas y la intoxicación por paracetamol. En estos casos, no sólo están aumentadas las concentraciones de bilirrubina y de fosfatasa alcalina en el plasma, sino que también aumenta la concentración de las aminotransferasas en el plasma, lo que indica lesión hepatocelular.

Nota clínica

La tomografía axial informatizada es una herramienta de valor incalculable en el estudio de un paciente con ictericia. Los conductos biliares dilatados son claramente visibles con dicha técnica en un paciente con ictericia obstructiva extrahepática debida a un carcinoma de la cabeza del páncreas (fig. 4).

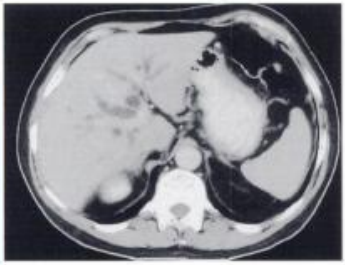


Fig. 4 Tomografía **axial informatizada del hígado y la vesícula biliar.**

Caso clínico 22

Un hombre de 65 años de edad acudió a su médico de cabecera con una ictericia visible cuyo color se había intensificado. No tenía dolor pero había apreciado una cierta pérdida de peso y las heces presentaban un color pálido. Era un bebedor moderado y no estaba recibiendo ningún tratamiento farmacológico. Los resultados del examen bioquímico fueron los siguientes:

[Bilirrubina]	[Aspartato-aminotransferasa]	[Alanina-aminotransferasa]		[Fosfatasa alcalina]
µmol/L			µkat/L	
250	1,45	1,53		14,2

- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial?
- ¿Qué otras exploraciones son de ayuda para llegar al diagnóstico?

Comentarios en la página 154.

Ictericia

- La ictericia indica que hay una concentración elevada de bilirrubina en el plasma.
- En recién nacidos es importante medir la concentración de bilirrubina no esterificada en el plasma para decidir el tratamiento más adecuado.
- En adultos, la causa más frecuente de ictericia es la obstrucción y esto se confirma por la elevación tanto de la concentración de bilirrubina como de fosfatasa alcalina en la plasma.

Material protegido por derechos de autor

ENFERMEDADES HEPÁTICAS

ENFERMEDADES HEPÁTICAS AGUDAS

La lesión hepática aguda tiene lugar por uno de estos tres motivos:

- Envenenamiento.
- Infección.
- Perfusión inadecuada.

EXAMEN BIOQUÍMICO

Las magnitudes bioquímicas relacionadas con las enfermedades hepáticas como las concentraciones de aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa en el plasma indicarán la lesión del hepatocito. Las concentraciones de bilirrubina y fosfatasa alcalina en el plasma elevadas indican la presencia de colestasis. La progresión o la resolución de la enfermedad puede seguirse mediante mediciones seriadas de estas magnitudes.

Envenenamiento

Los tóxicos mejor documentados que afectan el hígado son el paracetamol y el tetracloruro de carbono. Éstos son metabolizados por el hígado en pequeñas cantidades, pero cuando se presentan en concentraciones elevadas dan lugar a metabolitos tóxicos que originan la destrucción de los hepatocitos con liberación masiva de enzimas. La capacidad del hígado para resistir una agresión está reducida si existe una lesión hepática subyacente debida al alcoholismo, la malnutrición u otra enfermedad crónica.

Algunas plantas y toxinas fúngicas también pueden causar una lesión hepática catastrófica y mortal en 48 h (fig. 1).

Un tercer grupo de toxinas es el que da lugar a insuficiencia hepatocelular aguda sólo en algunas personas que son susceptibles. Los ejemplos más importantes son el valproato de sodio, un fármaco anticonvulsivo que produce toxicidad en algunos niños, y el halotano, un agente anestésico.

Infección hepática

Tanto las bacterias como los virus pueden causar hepatitis infecciosa, que es el motivo de muchas muertes en todo el mundo. La hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C son las más comunes.

EVOLUCIÓN

La lesión hepática aguda puede evolucionar de tres formas:

- Puede curarse, como ocurre de hecho en la mayor parte de los casos.
- Puede evolucionar a insuficiencia hepática aguda.
- Puede dar lugar a una lesión hepática crónica.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática aguda es una urgencia médica importante, ya que el fallo de las complejas funciones metabólicas del hígado no puede ser compensado por ningún otro órgano. En los casos graves, la mayor parte de las magnitudes bioquímicas relacionadas con la función hepática están alteradas. Hay un desequilibrio electrolítico y las concentraciones de ion sodio y de calcio en el plasma pueden descender. Pueden existir importantes alteraciones del equilibrio ácido-básico e hipoglucemia.

La insuficiencia hepática puede originar una insuficiencia renal debida a la exposición de los glomérulos a las toxinas que normalmente son metabolizadas por el hígado. Puede haber un incremento de la concentración de amonio en el plasma como resultado del fallo del proceso de destoxifi-

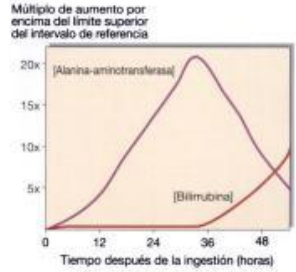


Fig. 1 **Patrón de magnitudes bioquímicas después de una intoxicación por *Amanita phalloides* (una especie de hongo muy tóxico).**

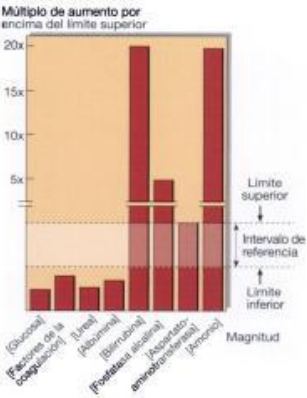


Fig. 2 **Hallazgos bioquímicos en la insuficiencia hepática.**

Caso clínico 23

Una mujer de 49 años de edad acudió a su médico de cabecera con una historia de 8 días de anorexia, náuseas y cuadro catarral. Había observado que la orina se había vuelto oscura en los 2 últimos días. La exploración física reveló la existencia de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. Los resultados del examen bioquímico fueron los siguientes:

[Bilirrubina]	[Aspartato-aminotransferasa]	[Alanina-aminotransferasa]	[Fosfatasa alcalina]	[γ-Glutamil-transferasa]	[Proteína]	[Albúmina]
μmol/L			μkat/L		g/L	
63	15,6	45,0	6,8	5,2	68	42

- Comente estos resultados.
- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial?

Comentario en la página 154.

Material protegido por derechos de autor

cación a urea. El patrón de las anomalías que se encuentran en la insuficiencia hepática se muestra en la figura 2.

En la lesión hepatocelular aguda, la síntesis de albúmina está reducida o se interrumpe, dando lugar a hipoalbuminemia y al desarrollo de edema o ascitis. El fracaso de la síntesis de factores de la coagulación produce además una tendencia aumentada a la hemorragia o, en los casos graves, a la coagulación intravascular diseminada.

La recuperación de la lesión hepatocelular aguda puede tardar varias semanas, durante las cuales la medición de las magnitudes bioquímicas es útil para detectar recaídas y establecer el pronóstico.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS

Las tres formas de lesión hepática crónica son las siguientes:

- Hígado graso (esteatosis hepática) alcohólico.
- Hepatitis crónica activa.
- Cirrosis biliar primaria.

Todos estos cuadros pueden evolucionar a cirrosis, una enfermedad caracterizada por retracción del hígado con desestructuración de su arquitectura y aparición de fibrosis en el tejido hepatocelular restante (fig. 3).

ETIOLOGÍA

La cirrosis es el estadio terminal de la lesión hepática crónica y sólo en ocasiones tiene una evolución aguda. Las causas más frecuentes de cirrosis son las siguientes:

- Ingestión excesiva de etanol de forma crónica.
- Hepatitis vírica (especialmente la hepatitis B).
- Enfermedades autoinmunes.

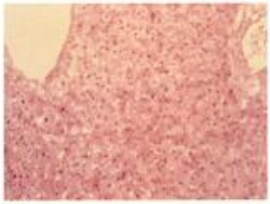
La cirrosis no es reversible, aunque en los alcohólicos el estadio previo, el de esteatosis hepática crónica, responde a la abstención del etanol. Por motivos que no quedan claros, tan sólo cerca del 30% de los alcohólicos evolucionan a cirrosis.

SIGNOS CLÍNICOS

No existen magnitudes bioquímicas que sean buenas indicadoras de cirrosis en el período precoz y estable, que puede durar muchos años. En los estadios terminales los signos son los siguientes:

- Ictericia progresiva.
- Encefalopatía, que puede estar relacionada con toxinas que no son eliminadas del plasma.
- Ascitis debida a la síntesis reducida de albúmina.
- Tendencia al sangrado.
- Insuficiencia hepática terminal.

Sin embargo, el hígado cirrótico tiene una reserva funcional a pesar de su aspecto macro y microscópico. Las principales molestias en la cirrosis pueden ser las dificultades para digerir los alimentos, especialmente las comidas grasas. Los pacientes con cirrosis tienen una menor capacidad para metabolizar fármacos. Algunos pacientes con cirrosis sufren prurito intenso, debido a la alteración de la arquitectura biliar y el fallo subsiguiente para excretar los ácidos biliares, que se acumulan en la piel. La respuesta inmunológica de los pacientes con cirrosis puede estar francamente reducida, lo que favorece que exista una mayor susceptibilidad a la infección.



(a)

(b)

(c)

Fig. 3 **Aspecto del hígado sano y enfermo.** **(a)** Histología hepática normal. **(b)** Hígado graso. **(c)** Hígado cirrótico.

CAUSAS POCO HABITUALES DE CIRROSIS

La cirrosis puede producirse en los niños que presentan una deficiencia de α_1-antitripsina o una enfermedad de Wilson y en los adultos con hemocromatosis. La deficiencia de α_1-antitripsina puede detectarse en los recién nacidos que presentan un período prolongado de ictericia durante varias semanas. En algunos casos evoluciona a cirrosis juvenil. La hemocromatosis es un trastorno de la absorción del hierro, asociado con el depósito de hierro en los hepatocitos y otros tejidos, lo que puede conducir a insuficiencia hepática. El diagnóstico se hace con la medición de las concentraciones de hierro, transferrina y ferritina en el plasma (pág. 107). La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre que origina un fallo en la excreción de cobre, bajas concentraciones de ferroxidasa (ceruloplasmina) en el plasma y el depósito del cobre en el hígado y otros tejidos (pág. 108).

OTROS PROBLEMAS HEPÁTICOS

El hígado es una localización frecuente de metástasis secundarias de una amplia variedad de tumores primarios y la ictericia puede ser la primera indicación de la presencia de cáncer en algunos pacientes.

El hepatoma primario se asocia con diversos cuadros como cirrosis o hepatitis, aunque se han identificado algunos carcinógenos, como las aflatoxinas generadas por hongos específicos que infectan los alimentos. La concentración de α-fetoproteína en el plasma es un marcador útil de tumores hepáticos primarios (págs. 130-131).

Nota clínica

La biopsia hepática es la forma principal de establecer un diagnóstico específico. Antes de realizar una biopsia con aguja es esencial que se confirme que la coagulación del paciente es correcta.

Enfermedad hepática

- La lesión hepática aguda es causada por choque, toxinas o infección.
- La monitorización bioquímica de la enfermedad hepática se realiza mediante mediciones seriadas de las concentraciones de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina en el plasma.
- En la lesión hepática aguda suele haber obstrucción intrahepática además de lesión hepatocelular.
- Los casos graves de lesión hepática aguda pueden evolucionar a insuficiencia hepatocelular.
- La cirrosis es el punto final de la lesión hepática tanto aguda como crónica y a su vez puede ser causada por un gran número de enfermedades metabólicas y autoinmunes.
- Las magnitudes bioquímicas pueden tener escaso valor para establecer un diagnóstico específico. Suele ser más útil la biopsia hepática.

Material protegido por derechos de autor

METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y DIABETES MELLITUS

Los glúcidos de la dieta se digieren en el tracto gastrointestinal hasta monosacáridos simples, que se absorben. El almidón proporciona glucosa directamente, mientras que la fructosa (de la sacarosa de la dieta) y la galactosa (de la lactosa de la dieta) se absorben y se convierten en glucosa en el hígado. La glucosa es el glúcido de uso común en el organismo. La figura 1 muestra los diferentes procesos metabólicos que afectan la concentración de glucosa en el plasma. Esta concentración es, como siempre, resultado de un equilibrio entre la entrada y la salida, la síntesis y el catabolismo.

INSULINA

La insulina es la principal hormona que afecta la concentración de glucosa en el plasma y comprender sus acciones es un requisito previo importante en el estudio de la diabetes mellitus. La insulina es una pequeña proteína sintetizada en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Actúa a través de receptores de membrana y sus principales tejidos diana son el hígado, los músculos y el tejido adiposo.

El efecto global de la insulina es promover la captación y el almacenamiento celular de combustibles metabólicos y estas acciones se muestran en la figura 2. Hay que observar que la glucosa no puede entrar en las células de la mayoría de los tejidos corporales si falta la insulina.

Los efectos de la insulina son opuestos a los de otras hormonas: glucagón, adrenalina, glucocorticoides y somatropina. La concentración de glucosa en el plasma es el resultado de un equilibrio entre estos diferentes procesos endocrinos.

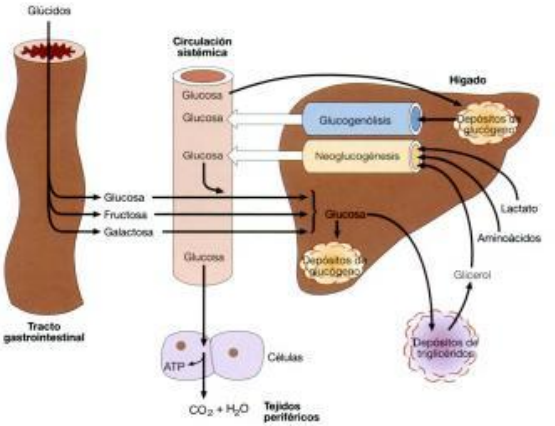


Fig. 1 **Homeostasis de la glucosa.**

Fig. 2 **Acciones de la insulina.**

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es el trastorno endocrinológico más frecuente que se encuentra en la práctica clínica. Puede definirse como un síndrome caracterizado por una concentración de glucosa en el plasma, en ayunas, mayor que el límite superior de referencia (hiperglucemia) debida a una falta relativa o absoluta de insulina o resistencia a la insulina.

La diabetes mellitus primaria se clasifica generalmente en diabetes mellitus de tipo 1 y diabetes mellitus de tipo 2. Estas entidades clínicas difieren en su epidemiología, signos clínicos y fisiopatología. Los signos contrapuestos de los dos tipos de diabetes mellitus se muestran en la tabla 1.

La diabetes mellitus secundaria puede derivar de una enfermedad pancreática, una enfermedad endocrinológica como el síndrome de Cushing, farmacoterapia y, raramente, anomalías de los receptores de la insulina.

Diabetes mellitus de tipo 1

La diabetes mellitus de tipo 1 supone aproximadamente el 15% de todos los diabéticos. Puede presentarse a cualquier edad, pero es mucho más frecuente en personas jóvenes, con una incidencia máxima entre los 9 y los 14 años de edad. La falta absoluta de insulina es consecuencia de la destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina. Puede existir un factor ambiental desencadenante como una infección vírica. La presencia en el plasma de anticuerpos frente a las células insulares predice la futura aparición de diabetes.

Material protegido por derechos de autor

Tabla 1 **Diabetes mellitus de tipo 1 frente a diabetes mellitus de tipo 2**

Signos principales	Tipo 1	Tipo 2
Epidemiología		
Frecuencia en el norte de Europa	0,02-0,4%	1-3%
Predominio	Europeos del norte Caucásicos	Todo el mundo Menos en áreas rurales de los países en desarrollo
Características clínicas		
Edad	< 30 años	> 40 años
Masa corporal	Baja	Normal o elevada
Inicio	Rápido	Lento
Cetosis	Frecuente	Con estrés
Insulina endógena	Baja/ausente	Presente
Asociaciones con antígenos de histocompatibilidad	Sí	No
Anticuerpos contra los islotes pancreáticos	Sí	No
Fisiopatología		
Etiología	Destrucción autoinmune de las células de los islotes pancreáticos	Poco clara, afectación de la secreción de insulina y resistencia insulínica
Asociaciones genéticas	Poligénica	Fuertes
Factores ambientales	Se ha implicado a virus y toxinas	Obesidad, inactividad física

Diabetes mellitus de tipo 2

La diabetes mellitus de tipo 2 supone aproximadamente el 85% de todos los diabéticos y puede presentarse a cualquier edad. Es mucho más frecuente entre los 40 y los 80 años. En este trastorno existe una resistencia de los tejidos periféricos a las acciones de la insulina, de forma que la concentración de insulina en el plasma puede ser fisiológica o incluso alta. La obesidad es el signo clínico más frecuentemente asociado.

COMPLICACIONES TARDÍAS DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus no se caracteriza sólo por la presencia de hiperglucemia, sino también por la aparición de complicaciones tardías:

- La *microangiopatía* se define como anomalías en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos, cuyo signo más significativo es el engrosamiento de la membrana basal.
- La *retinopatía* puede producir ceguera a causa de hemorragia vítrea por la proliferación de los vasos retinianos y maculopatía como resultado de la aparición de exudados de los vasos o edema que afecta la mácula (fig. 3).
- La *nefropatía* tiende al final a la insuficiencia renal. En la etapa precoz hay una hiperfunción renal, asociada con un incremento del caudal de filtrado glomerular, tamaño glomerular aumentado y una excreción patológica de pequeñas cantidades de albúmina en la orina (microalbuminuria). En la fase tardía, hay una proteinuria creciente y un descenso marcado de la función renal, que acaba ocasionando una insuficiencia renal.
- La *neuropatía* puede ponerse en evidencia en forma de diarrea, hipotensión postural, impotencia, vejiga neurógena y úlceras neuropáticas de los pies debido a microangiopatía de los vasos sanguíneos nerviosos y a metabolismo anormal de la glucosa en las células nerviosas.
- La *macroangiopatía (o aterosclerosis acelerada)* da lugar a cardiopatía coronaria prematura. No se conoce el mecanismo exacto de la susceptibilidad aumentada a la aterosclerosis en los diabéticos; sin embargo, la hiperlipemia y el aumento de la concentración de glicoproteínas en el plasma pueden tener un papel en ello. La forma más frecuente de hiperlipemia que se observa en la diabetes mellitus es la hipertrigliceridemia con aumento de la concentración de colesterol de VLDL y disminución de la concentración de colesterol de HDL en el plasma.

Aproximadamente el 60% de los pacientes diabéticos mueren a causa de una enfermedad vascular y el 35% por una cardiopatía coronaria. La ceguera es 25 veces más frecuente en los diabéticos y la insuficiencia renal crónica 17 veces. Existe una evidencia creciente que un control estricto de la concentración de glucosa en el plasma retrasa el inicio de estas secuelas.

Nota clínica

Los síntomas clínicos de hiperglucemia son poliuria, polidipsia, cansancio, pérdida de peso, prurito vulvar y balanitis. Estos síntomas son frecuentes tanto en la diabetes mellitus de tipo 1 como en la de tipo 2. Es importante recordar que los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 pueden estar completamente asintomáticos.

Fig. 3 **Retinopatía diabética.**

Metabolismo de la glucosa y diabetes mellitus

- La glucosa es el glúcido principal del cuerpo y todos los otros glúcidos se convierten en glucosa después de su digestión y absorción.
- La insulina controla la glucosa en la sangre al favorecer el almacenamiento del combustible metabólico.
- La diabetes mellitus se caracteriza por hiperglucemia, falta absoluta o relativa de insulina y complicaciones tardías.
- La diabetes mellitus de tipo 1 es causada por una falta absoluta de insulina y es más frecuente en personas jóvenes.
- La diabetes mellitus de tipo 2 supone el 85% de todos los diabéticos y puede aparecer a cualquier edad.
- Las complicaciones tardías de la diabetes mellitus son el resultado de micro y macroangiopatías.

Material protegido por derechos de autor

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

El diagnóstico de diabetes mellitus debe realizarse con cuidado porque tiene importantes consecuencia médicas y sociales a largo plazo. Se emplea una serie de exámenes bioquímicos junto con la valoración clínica para el diagnóstico inicial de este trastorno y la monitorización a largo plazo de los pacientes.

EXÁMENES EN LA ORINA

Concentración de glucosa en la orina

La concentración de glucosa en la orina permite una buena magnitud de primera línea de detección de la diabetes mellitus; la mayor parte de los exámenes de salud ocupacional y algunos ingresos hospitalarios incluyen la medición semicuantitativa de la concentración de glucosa en la orina. Fisiológicamente la glucosa no aparece en la orina hasta que la concentración de glucosa en el plasma sobrepasa de los 10 mmol/L, aproximadamente. No obstante, en algunas personas sanas, la glucosa puede pasar a la orina a concentraciones mucho menores. Se dice que estas personas tienen un umbral renal bajo para la glucosa y excretan glucosa en la orina sin tener diabetes mellitus. Por el contrario, el umbral renal de glucosa aumenta con la edad y como consecuencia, muchos diabéticos no excretan glucosa en la orina. Al interpretar las mediciones de la concentración de glucosa en la orina es importante recordar que dicha concentración es un reflejo de la concentración de glucosa en el plasma integrada durante el tiempo de formación de la orina y no refleja la concentración de glucosa en el momento del examen de orina.

Puede disponerse de diversos sistemas domésticos o portátiles para medir la concentración de glucosa en la orina.

Cuerpos cetónicos en el plasma y la orina

Los cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y β-hidroxibutirato) pueden acumularse en el plasma del paciente diabético. Su presencia no significa de ninguna manera un diagnóstico de cetoacidosis, un cuadro grave. Los cuerpos cetónicos pueden existir en una persona sana como consecuencia simplemente de un ayuno prolongado. Las tiras reactivas que detectan sólo el grupo metilcetona, es decir, acetona y acetoacetato pero no β-hidroxibutirato, pueden subestimar la concentración de cuerpos cetónicos en el plasma o la orina.

GLUCOSA EN EL PLASMA

La concentración de glucosa en el plasma se mide cotidianamente en el laboratorio en muestras de sangre que se recogen en tubos que, en algunos laboratorios, contienen fluoruro, un inhibidor de la glucólisis. A causa de la necesidad ocasional de obtener rápidamente los resultados de esta medición y de la amplia difusión del autocontrol de los pacientes diabéticos, esta magnitud también se mide fuera del laboratorio empleando tiras reactivas. Los procedimientos de medida actuales usan reacciones enzimáticas específicas y proporcionan resultados bastante exactos en todo el amplio espectro de concentraciones de glucosa en el plasma. La concentración de glucosa puede leerse de forma visual (fig. 1) o con ayuda de un espectrómetro de reflectancia portátil. Es importante seguir el procedimiento de medida de forma exacta. El almacenamiento inadecuado de las tiras reactivas puede afectar los resultados. Cualquier resultado francamente patológico o inesperado debe confirmarse en el laboratorio clínico.

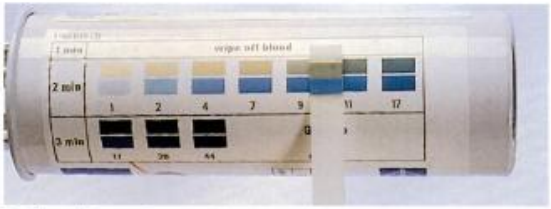


Fig. 1 **Frasco de tiras reactivas para medir la concentración de glucosa en la sangre que muestra los colores de los resultados para poder comparar.**

La Organización Mundial de la Salud ha publicado las recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes mellitus sobre la base de los valores de la concentración de glucosa en el plasma y la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa. Estos valores se muestran en la tabla 1 y se discuten posteriormente.

Tabla 1 **Criterios de la OMS (1980) para el diagnóstico de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa**

Concentración de glucosa en el plasma en una muestra casual (mmol/L)				
		Diabetes probable	Diabetes dudosa	Diabetes improbable
Plasma venoso		≥11,1	5,5-<11,1	< 5,5
Sangre venosa		≥10,0	4,4-<10,0	< 4,4
Plasma capilar		≥12,2	5,5-<12,2	< 5,5
Sangre capilar		≥11,1	4,4-<11,1	< 4,4
Examen de tolerancia a la glucosa *per os* (mmol/L)				
			Diabetes	Intolerancia a la glucosa
Plasma venoso	2 h de		≥7,8	< 7,8
	ayuno		≥11,1	7,8-<11,1
Sangre venosa	2 h de		≥6,7	< 6,7
	ayuno		≥10,0	6,7-<10,0
Plasma capilar	2 h de		≥7,8	< 7,8
	ayuno		≥12,2	9,8-<12,2
Sangre capilar	2 h de		≥6,7	< 6,7
	ayuno		≥11,1	7,8-<11,1

Concentración de glucosa en el plasma casual

La concentración de glucosa en el plasma medida en una muestra casual (tomada en cualquier momento) es la única magnitud necesaria en una situación urgente. En los no diabéticos debe esperarse un valor inferior a 8 mmol/L. Si el resultado es superior a 11 mmol/L suele indicar una diabetes mellitus (tabla 1).

Concentración de glucosa en el plasma en ayunas

La concentración de glucosa en el plasma en ayunas se mide después de un ayuno de toda la noche (al menos 10 h). La concentración de glucosa en ayunas es mejor que la casual para establecer el diagnóstico. En los no diabéticos suele ser inferior a 6 mmol/L. Valores en ayunas de 6-8 mmol/L deben interpretarse como en el límite. Una concentración de glucosa en el plasma en ayunas igual o superior a 8 mmol/L en dos ocasiones es patognomónica de diabetes mellitus. Es importante reconocer en cada caso las diferencias entre las mediciones realizadas con muestras de sangre, plasma o sangre capilar (tabla 1).

Examen de la tolerancia a la glucosa *per os*

Clásicamente, el diagnóstico de diabetes se hace según la respuesta del paciente a una sobrecarga de glucosa por vía oral (*per os*). Primero se obtiene una muestra de sangre basal después de una noche de ayuno. Se le dan al paciente 416 mmol (75 g) de glucosa por vía oral, en unos 300 mL de agua, que debe beberse en 5 min. La concentración de glucosa en el plasma se mide cada 30 min durante 2 h. También puede buscarse la presencia de glucosa en la orina al empezar y al cabo de 2 h. El paciente debe estar confortablemente sentado durante el examen, no debe fumar ni realizar ejercicio y debe haber seguido una dieta normal durante al menos los 3 días anteriores al examen. Las respuestas fisiológica y diabética al estudio se muestran en la figura 2.

Indicaciones

Muchos exámenes de tolerancia a la glucosa *per os* se realizan de forma innecesaria. Hay relativamente pocas indicaciones para éste. Éstas son las siguientes:

- Concentración de glucosa en el plasma en ayunas o posprandial en el límite.

Material protegido por derechos de autor

- Excreción urinaria de glucosa persistente.
- Glucosuria en mujeres embarazadas.
- Mujer embarazada con historia familiar de diabetes mellitus y que previamente ha tenido hijos grandes o muertes fetales inexplicadas.

Es importante observar que este examen tiene escaso valor en pacientes hospitalizados o inmediatamente después de una enfermedad grave.

Interpretación del examen de la tolerancia a la glucosa *per os*

La interpretación de un examen de tolerancia a la glucosa *per os* se resume en la tabla 1. En pacientes asintomáticos, el examen debe interpretarse como diagnóstico de diabetes mellitus sólo cuando la concentración de glucosa en el plasma está aumentada a las 2 h y además es igual o superior a 11 mmol/L en cualquier otro momento durante la realización del examen. Si el paciente tiene una concentración fisiológica en ayunas y tan sólo el valor a las 2 h está dentro del intervalo diabético, el examen debe repetirse aproximadamente al cabo de 6 semanas. La intolerancia a la glucosa no debe considerarse una enfermedad. Indica que el paciente está en un estadio intermedio entre la salud y la diabetes mellitus y tiene un riesgo aumentado de presentar diabetes. Estos pacientes deben ser controlados cada año y tratados con dieta.

Fig. 2 Concentraciones de glucosa en el plasma después de una sobrecarga de glucosa *per os* en personas sanas y con diabetes.

INDICADORES A LARGO PLAZO DEL CONTROL DIABÉTICO

Una concentración de glucosa en líquido extracelular elevada da lugar a su enlace no enzimático con los residuos de lisina de una serie de proteínas. Esto se llama glicación. La amplitud de este proceso depende de la concentración de glucosa en el medio. Es virtualmente irreversible a la concentración fisiológica del ion hidrógeno y, por tanto, la molécula de glucosa permanecerá unida hasta que la molécula de la proteína se degrade. La concentración de glicoproteínas es por consiguiente un reflejo de la concentración media de glucosa en el líquido extracelular durante la vida de esta proteína.

Glicohemoglobina o hemoglobina A_{1c}

La fracción de glicohemoglobina refleja la concentración de glucosa en el plasma media durante los 2 meses anteriores, que corresponden a la semivida de la glicohemoglobina. La fracción de glicohemoglobina se acepta como un buen indicador de control diabético y se emplea de forma habitual en la mayoría de las unidades de diabetes para complementar las concentraciones de glucosa en el plasma o en lugar del cuaderno de control del paciente donde anota sus propias mediciones de la concentración de glucosa en el plasma.

Fructosamina

Hay muchas otras proteínas además de la hemoglobina que están glicadas cuando se exponen a la glucosa de la sangre. Puede obtenerse un indicador de la dimensión de esta glicación a través de la fructosamina, el producto cetoamina de la glicación no enzimática. Como la albúmina es la proteína plasmática más abundante, la albúmina glicada es el principal contribuyente a fructosamina del plasma. Esta proteína tiene una semivida más corta que la hemoglobina, por lo que las mediciones de la concentración de fructosamina son complementarias de las mediciones de la fracción de glicohemoglobina y proporcionan un indicador del control de la concentración de glucosa en el plasma durante las 3 semanas anteriores a su medición.

Microalbuminuria

La microalbuminuria es una entidad nosológica determinada por una excreción de albúmina en la orina intermedia entre la fisiológica (2,5-25 mg/d) y la macroalbuminuria (> 250 mg/d). Un pequeño aumento en la excreción urinaria de albúmina no es detectado por las tiras reactivas sencillas que miden semicuantitativamente la concentración de proteína en orina y requiere la confirmación mediante una cuantificación cuidadosa en una muestra de orina de 24 h. La importancia de la microalbuminuria en el paciente diabético deriva de que se trata de una señal de lesión renal precoz y reversible.

Nota clínica

Puede parecer a primera vista que el cuaderno de registro de los resultados de la glucemia que rellenan los diabéticos insulinodependientes que siguen un control domiciliario, muestra un control de la glucosa correcto y consistente. Esto puede que no represente siempre la verdad. El médico debe determinar el valor real de control mediante un cuestionario exacto y valoraciones objetivas como la fracción de glicohemoglobina o la concentración de fructosamina.

Caso clínico 24

Interprete estos resultados de los siguientes cuatro exámenes de tolerancia a la glucosa *per os*.

Se administraron 75 g de glucosa en el momento 0.

Número de caso	Detalles clínicos en la petición	Minutos postsobrecarga de glucosa 0	30	60	90	120
		Concentración de glucosa en el plasma venoso (mmol/L)				
(i)	Hombre, 65 años, obeso, ¿diabetes mellitus de tipo 2?	8,8	13,8	17,5	16,8	16,7
(ii)	Mujer, 62 años, acudió a la clínica dental por «ardor en la boca»	6,0	11,7	15,2	16,4	17,0
(iii)	Hombre, 41 años, excreción urinaria de glucosa en la revisión médica de empresa	7,4	9,5	10,8	10,1	9,5
(iv)	Mujer, 75 años, resultado elevado de la concentración de glucosa en el plasma en una muestra casual	5,0	8,6	10,7	10,0	10,2

Comentario en la página 154.

Diagnóstico y monitorización de la diabetes mellitus

- El diagnóstico de diabetes mellitus se hace de acuerdo con las concentraciones de glucosa en el plasma en una muestra casual o como respuesta a una sobrecarga de glucosa *per os*.
- En los pacientes asintomáticos los resultados de un examen de tolerancia a la glucosa *per os* deben considerarse diagnósticos de diabetes mellitus sólo cuando se demuestra un aumento de la concentración de glucosa en el plasma a las 2 h, y la concentración de glucosa en el plasma es, además, igual o superior a 11 mmol/L en algún otro momento durante la realización del examen.
- La fracción de glicohemoglobina y la concentración de fructosamina reflejan la glicación proteica y sirven como indicadores del control de la concentración de glucosa en el plasma a largo plazo.
- La microalbuminuria es un indicador de nefropatía diabética precoz y reversible.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

CÓMO SE PRODUCE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Los factores precipitantes más frecuentes en el desarrollo de la cetoacidosis diabética son los siguientes: infección, infarto agudo de miocardio, traumatismo u omisión de la insulina. Todos los trastornos metabólicos que se observan en la cetoacidosis diabética son las consecuencias directas o indirectas de la falta de insulina (fig. 1). El transporte disminuido de glucosa a los tejidos da lugar a hiperglucemia, que origina glucosuria. La lipólisis aumentada causa sobreproducción de ácidos grasos, algunos de los cuales se convierten en cetonas, produciendo cetonemia, acidosis metabólica y cetonuria. La glucosuria causa una diuresis osmótica, que conduce a la pérdida de agua y electrólitos: iones sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato y cloruro. La deshidratación, si es grave, produce insuficiencia prerrenal y puede acabar en choque hipovolémico. La acidosis metabólica grave se compensa parcialmente por un aumento de la frecuencia respiratoria (respiración de Kussmaul). Habitualmente también aparecen vómitos y se acentúa la pérdida de agua y electrólitos. Así, el desarrollo de la cetoacidosis diabética es una serie de círculos viciosos entrelazados, que deben romperse para ayudar a recuperar el metabolismo glúcido y lipídico fisiológico.

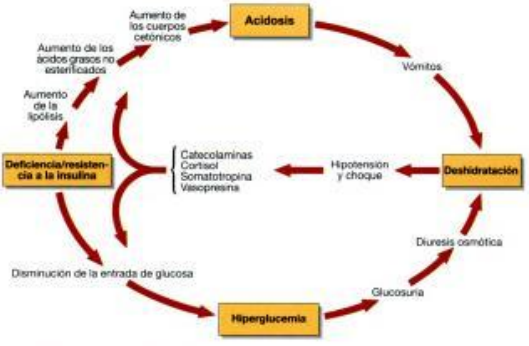


Fig. 1 **Patogenia de la cetoacidosis diabética.**

TRATAMIENTO

El tratamiento de la cetoacidosis diabética requiere la administración de tres agentes:

- *Líquidos.* Los pacientes con cetoacidosis diabética suelen ser muy deficitarios en líquidos y es esencial expandir su líquido extracelular con NaCl 0,15 mol/L (suero fisiológico) para restaurar su circulación.
- *Insulina.* Suele emplearse insulina intravenosa. La insulina intramuscular es una alternativa cuando no se dispone de una bomba de perfusión o si el acceso venoso es difícil, por ejemplo, en niños pequeños.
- *Potasio.* Aunque la concentración de ion potasio en el plasma sea aparentemente fisiológica, todos los pacientes con cetoacidosis diabética tienen una disminución de la cantidad de ion potasio corporal que puede ser grave.

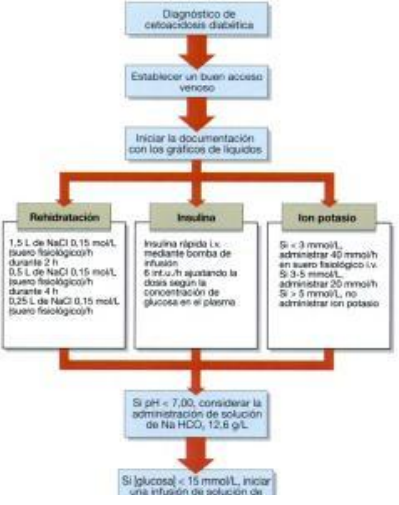
En la mayoría de los casos, el tratamiento con insulina y rehidratación corregirá la acidosis metabólica y no estará indicado un tratamiento posterior. Sin embargo, en los casos más graves cuando el pH del plasma es inferior a 7,00, puede estar indicado administrar bicarbonato de sodio intravenoso.

El tratamiento detallado de la cetoacidosis diabética se muestra en la figura 2. La importancia de disponer de unas buenas gráficas de líquidos, como en cualquier trastorno grave hidroelectrolítico, no se puede pasar por alto. La aportación inicial generosa de suero fisiológico se suspende cuando el desequilibrio de líquidos y electrólitos del paciente mejora. La insulina intravenosa se administra mediante perfusión continua, empleando una bomba automática, y los suplementos de ion potasio se añaden a la pauta de líquidos. La clave del tratamiento correcto de un paciente con cetoacidosis diabética es la monitorización clínica y bioquímica estricta.

EXÁMENES BIOQUÍMICOS

concentraciones de glucosa, ion sodio, ion potasio, cloruro, urea y creatininio en el plasma. También debe remitirse una muestra de sangre arterial para medir las presiones parciales de los gases sanguíneos.

Es importante remarcar aquí una consecuencia clínicamente importante de la metodología del laboratorio. La presencia de cuerpos cetónicos en el plasma interfiere con la medición de la concentración de creatininio; por tanto, la concentración de creatininio en el plasma puede estar falsamente elevada en la



fase aguda. Los valores fiables de esta magnitud se obtienen sólo cuando se ha resuelto la cetonemia.

La concentración catalítica de α-amilasa en el plasma también está aumentada en la cetoacidosis diabética. Se debe considerar una pancreatitis como posible factor desencadenante sólo si hay dolor abdominal persistente.

Se debe monitorizar la concentración de glucosa en el plasma cada hora junto al enfermo hasta que descienda por debajo de 15 mmol/L. Después los controles pueden pasar a ser cada 2 h. Cada 2-4 h se debe confirmar en el laboratorio la concentración de glucosa en el plasma. La frecuencia de control de la presión parcial de los gases sanguíneos depende de la gravedad de la cetoacidosis diabética. En los casos graves debe realizarse cada 2 h, al menos durante las primeras 4 h. La concentración de ion potasio en el plasma debe medirse cada 2 h durante las primeras 6 h, mientras que las concentraciones de urea y de electrólitos en el plasma se deben medir a intervalos de 4 h (fig. 3).

En la diabetes pueden aparecer otras dos formas graves de descompensación metabólica. Se trata del coma hiperosmolar no cetósico y la acidosis láctica. La tabla 1 muestra los signos principales de estas alteraciones en comparación con la cetoacidosis diabética.

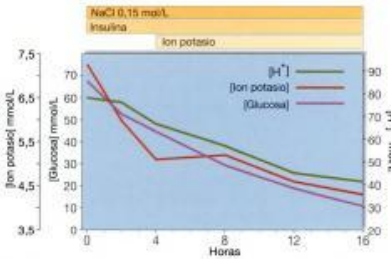


Fig. 3 **Tratamiento efectivo de un caso grave de cetoacidosis diabética.**

Tabla 1 **Principales signos de las tres formas de descompensación metabólica en la diabetes**

Signos	Cetoacidosis diabética	Coma hiperosmolar no cetósico	Acidosis láctica
[Glucosa]	Alta	Muy alta	Variable
[Metilcetona]	Presente	No	Variable
Acidosis	Moderada/grave	No	Grave
Deshidratación	Prominente	Prominente	Variable
Hiperventilación	Presente	No	Presente

COMA HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

Diagnóstico

El coma hiperosmolar no cetósico sucede sobre todo en diabéticos de tipo 2 ancianos y se desarrolla lentamente durante días o semanas. La concentración de insulina en el plasma es suficiente para prevenir la cetosis pero no previene la hiperglucemia ni la diuresis osmótica. Los factores desencadenantes son los siguientes: enfermedad grave, deshidratación, glucocorticoides, diuréticos, nutrición parenteral, diálisis y cirugía. Las concentraciones de glucosa en el plasma extremadamente altas (por encima de 35 mmol/L y habitualmente por encima de 50 mmol/L) se acompañan de deshidratación grave, lo que da lugar a alteración de la conciencia.

Tratamiento

El tratamiento es similar al de la cetoacidosis diabética, con las modificaciones siguientes. La rehidratación nunca debe ser más lenta para evitar la lesión neurológica. Se ha empleado NaCl 0,075 mol/L (suero fisiológico diluido al medio) cuando la concentración de ion sodio en el plasma está por encima de 160 mmol/L. Sin embargo, datos recientes indican que en la mayoría de los casos el uso de NaCl 0,15 mol/L (suero fisiológico sin diluir) es suficiente. Las dosis requeridas de insulina suelen ser inferiores que en la cetoacidosis diabética.

ACIDOSIS LÁCTICA

Diagnóstico

La acidosis láctica de tipo I aparece en personas con hipoxia y se debe a una excesiva producción de lactato por los tejidos periféricos. La hipoxia no es un signo de acidosis láctica de tipo II, que probablemente está causada por la alteración del metabolismo del lactato en el hígado. Ambas se caracterizan por una acidosis metabólica extrema (pH del plasma por debajo de 7,00). Hay una diferencia iónica elevada con una concentración de cuerpos cetónicos baja o nula y una alta concentración de lactato en el plasma.

Tratamiento

Pueden ser necesarias grandes cantidades de bicarbonato de sodio intravenoso para corregir la acidosis. Como alternativa el paciente puede ser sometido a diálisis frente a una solución que contenga hidrogenocarbonato de sodio.

Nota clínica

Hay que descartar siempre la presencia de infecciones en el paciente diabético que presenta una cetoacidosis diabética, ya que son un factor precipitante frecuente. Deben recogerse muestras de sangre, orina, esputo y cualquier herida para cultivos a la primera oportunidad y, por supuesto, antes de prescribir antibióticos.

Caso clínico 25

Un diabético de 22 años de edad acude a un servicio de urgencias. Refiere una historia de 2 días de vómitos y dolor abdominal. Está somnoliento y tiene una respiración profunda y rápida. Su aliento despide un olor especial.

- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Qué exámenes bioquímicos sencillos e inmediatos pueden ayudarle a confirmar este diagnóstico?
- ¿Qué exámenes bioquímicos debe solicitar?

Comentario en la página 154.

Cetoacidosis diabética

- La cetoacidosis diabética se origina por una serie diversa de trastornos causados por la falta de insulina.
- El tratamiento se realiza por vía intravenosa con líquidos, insulina e ion potasio.
- El hidrogenocarbonato de sodio sólo debe emplearse en los casos más graves de cetoacidosis diabética.
- Se precisa una monitorización clínica y bioquímica muy estrecha para ajustar el protocolo de tratamiento a cada paciente individual.
- Otros trastornos metabólicos graves, y mucho menos frecuentes, de los glúcidos son el coma hiperosmolar no cetósico y la acidosis láctica.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una alteración diagnosticada por el laboratorio que generalmente se caracteriza por una concentración de glucosa en el plasma por debajo de 2,5 mmol/L. La hipoglucemia puede deberse a diversas causas subyacentes incluyendo trastornos endocrinológicos, enfermedad hepática, errores innatos del metabolismo y cirugía gastrointestinal. La causa es un desequilibrio entre la entrada de glucosa, la producción endógena de glucosa y la utilización de glucosa. Una concentración de glucosa en el plasma baja suele dar lugar a la estimulación de la secreción de catecolaminas y a la corrección de la hipoglucemia mediante la supresión de la secreción de insulina y la estimulación de glucagón, cortisol y somatotropina. La descarga de catecolaminas desencadena los signos y síntomas que suelen verse en la hipoglucemia, es decir, sudación, agitación, taquicardia, náuseas y debilidad. La hipoglucemia disminuye el aporte del combustible glucosa al cerebro y puede producir lesión cerebral, sobre todo en los niños.

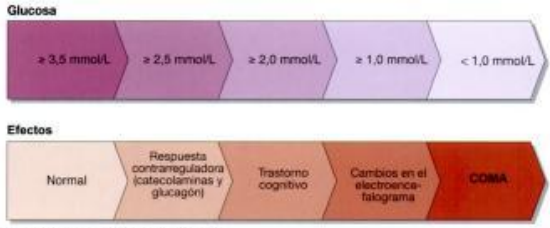


Fig. 1 **Efectos clínicos de la hipoglucemia.**

EFECTOS CLÍNICOS

Los efectos clínicos de la hipoglucemia dependen de la concentración de glucosa en el plasma y de la velocidad con la que ésta ha caído. Estos efectos se resumen en la figura 1.

EXÁMENES BIOQUÍMICOS

El laboratorio de bioquímica puede confirmar la hipoglucemia y también puede proporcionar algunos datos útiles sobre la causa subyacente.

- *Glucosa en el plasma.* La detección de hipoglucemia se realiza midiendo la concentración de glucosa en el plasma. Ninguna magnitud urinaria puede detectar la hipoglucemia.
- *Insulina en el plasma.* La concentración de insulina en el plasma puede dar el diagnóstico o la exclusión de un insulinoma. No forma parte del diagnóstico de la diabetes mellitus.
- *Razón [glucosa]/[insulina].* Se informa la razón de las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma, medidas en la misma muestra, con el objetivo de hacer un mejor uso diagnóstico de las concentraciones de insulina.
- *Péptido C en el plasma.* La secreción de insulina en los diabéticos tratados con insulina no puede valorarse mediante la concentración de insulina en el plasma porque la insulina administrada de forma terapéutica también se incluye en la medición. No obstante, la insulina y su péptido de conexión asociado (o péptido C) son secretados por las células de los islotes en cantidades equimolares (fig. 2), por lo que la medición de la concentración de péptido C en el plasma, junto con la insulina, puede diferenciar entre la hipoglucemia debida a un insulinoma (concentración de péptido C elevada) y la hipoglucemia debida a insulina exógena (concentración de péptido C baja).

TRATAMIENTO

Los pacientes en los que se sospecha una hipoglucemia deben recibir tratamiento de forma inmediata independientemente de la causa subyacente. La concentración de glucosa en el plasma debe medirse con una tira reactiva, a la vez que se envía otra muestra de sangre al laboratorio. El clínico, sin embargo, debe actuar basándose en los resultados de la tira reactiva. El objetivo en los pacientes en coma o con confusión debe ser corregir la hipoglucemia rápidamente con glucosa intravenosa o glucagón intramuscular. Los posibles tratamientos de la hipoglucemia se resumen en la figura 3.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE HIPOGLUCEMIA

Más del 99% de todos los episodios de hipoglucemia ocurren en pacientes diabéticos de tipo 1. Es esencial que la sospecha de hipoglucemia se trate pronto en los pacientes diabéticos. La confirmación mediante la medición de la concentración de glucosa en el plasma no suele ser necesaria. Los motivos de hipoglucemia en el diabético son los siguientes:

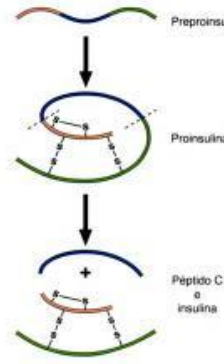


Fig. 2 **Insulina y péptido C.**

- Insuficiente ingestión de glúcidos.
- Exceso de insulina o sulfonilurea.
- Ejercicio extenuante.
- Exceso de ingestión de etanol.

Otras causas de hipoglucemia pueden tratarse por comodidad en dos grupos: el paciente *en ayunas* y aquellos en los que la concentración de glucosa en el plasma baja es una respuesta a un estímulo (hipoglucemia *reactiva*). El reconocimiento y la investigación de la hipoglucemia en el recién nacido también son importantes.

Hipoglucemia de ayuno

Las causas de hipoglucemia en ayunas son las siguientes:

- *Insulinoma.* Los tumores de las células β de los islotes pueden producir insulina de forma inapropiada o en exceso. Estos tumores suelen ser únicos y benignos y pueden formar parte del amplio síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo I (pág. 133), en el que se asocian tumores en dos o más órganos endocrinos. Los insulinomas producen hipoglucemia clásicamente en estado de ayuno y su diagnóstico depende de la demostración de hipoglucemia en presencia de concentraciones de insulina en el plasma inapropiadamente altas. El tratamiento de estos tumores es la escisión quirúrgica.
- *Cáncer.* La hipoglucemia se asocia con malignidad avanzada.
- *Enfermedad hepática.* Aunque el hígado tiene una reserva funcional enorme, una lesión grave puede producir hipoglucemia.
- *Enfermedad de Addison.* La acción del cortisol es mantener la concentración de glucosa en el plasma; la deficiencia de glucocorticoides es una causa rara de hipoglucemia.

- *Sepsis.* Las infecciones graves pueden dar lugar a hipoglucemia, aunque el mecanismo que la produce todavía no está totalmente explicado.

Hipoglucemia reactiva

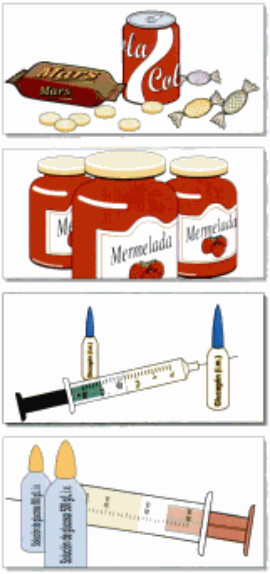
En la hipoglucemia reactiva, los pacientes pueden estar hipoglucémicos en respuesta a lo siguiente:

- *Fármacos.* La hipoglucemia provocada debida a la administración subrepticia de insulina puede ser una causa tan frecuente como el insulinoma. Es esencial la medición de las concentraciones de insulina y de péptido C en el plasma en todos los casos en que se sospeche este cuadro.
- *Alimentos: hipoglucemia posprandial.* Algunos pacientes refieren síntomas similares a la hipoglucemia después de comer. Para diferenciar a aquellas personas en las que la causa es una concentración de glucosa en el plasma baja, es mejor medir dicha concentración cuando el paciente tiene síntomas. El síndrome de evacuación gástrica rápida después de la cirugía gástrica puede provocar este cuadro, que también puede ser un signo precoz de diabetes mellitus. En algunos pacientes se cree que una hipoglucemia leve después de una comida copiosa o incluso de un examen de tolerancia a la glucosa *per os* se debe a una respuesta insulínica exagerada (hipoglucemia posprandial idiopática).
- *Etanol.* Los pacientes que ingieren grandes cantidades de etanol después de un ayuno o si están malnutridos pueden presentar una hipoglucemia. Debe excluirse siempre una hipoglucemia en los alcohólicos que ingresan en estado de somnolencia.

Hipoglucemia neonatal

El diagnóstico y el tratamiento de la hipoglucemia en el recién nacido es particularmente importante debido al elevado riesgo de lesión cerebral hipoglucémica (pág. 149). Hay varias causas importantes:

- *Hijos de madres diabéticas.* Un feto que está expuesto a una hiperglucemia materna tiene una hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos y concentraciones de insulina en el plasma elevadas. Después del parto, el recién nacido es incapaz de disminuir sus valores inapropiadamente altos de la concentración de insulina y presentará hipoglucemia.
- *Retraso del crecimiento intrauterino.* Los niños de bajo peso para la edad gestacional pueden tener unos depósitos inadecuados de glucógeno hepático. Esta situación se agrava aún más por la prematuridad ya que el glucógeno se deposita sobre todo en las cuatro últimas semanas del embarazo.
- *Errores innatos del metabolismo.* Hay una larga serie de posibles causas de hipoglucemia en esta categoría. La galactosemia y la enfermedad por depósito de glucógeno son algunos ejemplos (págs. 146-147).



Glucosa oral en el paciente consciente
Si el paciente puede tragar, hay que darle bebidas dulces, caramelos o comprimidos de glucosa

Glucosa oral en el paciente en coma
Si el paciente no puede tragar, *sólo como primera medida*, se le puede aplicar dentro de la boca mermelada o geles de glucosa disponibles en el comercio. Esto supone un riesgo de aspiración, pero puede ser especialmente útil en los niños

Glucagón intramuscular
Se puede administrar en el paciente en coma. Muchos diabéticos disponen de él

Glucosa intravenosa
Es el tratamiento de elección en el paciente en coma, pero sólo está disponible en el medio sanitario, mientras que los otros tratamientos pueden emplearse en el domicilio o en el trabajo

Fig. 3 **Tratamiento de la hipoglucemia.**

Nota clínica

El empleo de una solución de glucosa 500 g/L en bolo intravenoso tiene efectos destacados en la recuperación de los signos y síntomas de la hipoglucemia. Esta solución parece jarabe y puede causar tromboflebitis. También hay que procurar evitar su extravasación.

Caso clínico 26

Una mujer de 25 años de edad con diabetes mellitus de tipo 1 relataba episodios repetidos de alteraciones del sueño, sudaciones nocturnas y sueños desagradables muy intensos.

- ¿Cuál es la causa más probable de los síntomas de esta paciente y cómo se puede confirmar el diagnóstico?

Comentario en la página 154.

Hipoglucemia

- La hipoglucemia no es un diagnóstico sino un signo bioquímico asociado con una serie diversa de enfermedades.
- El tratamiento se realiza con glucosa independientemente de la causa subyacente.
- Las causas más frecuentes de hipoglucemia en un paciente diabético son el exceso de insulina, el exceso de alcohol o un aporte energético bajo.
- El insulinoma se caracteriza por hipoglucemia en el caso de una insulina en el plasma excesivamente elevada.
- La hipoglucemia en el recién nacido puede dar lugar a una lesión cerebral.

REGULACIÓN DEL CALCIO(II) E HIPOCALCEMIA

HOMEOSTASIS DEL CALCIO(II)

La cantidad de calcio(II) presente en el líquido extracelular es muy pequeña en comparación con la almacenada en el hueso. Incluso en el adulto, el calcio(II) en el hueso no es estático; una parte del hueso se reabsorbe cada día y el calcio(II) regresa al líquido extracelular. Para mantener el equilibrio cálcico, debe producirse la misma cantidad de formación de hueso. La figura 1 muestra cuánto calcio(II) se intercambia diariamente entre un compartimento y otro. El calcio(II) se absorbe del intestino y se secreta en él, pero la absorción neta debe igualar a la pérdida urinaria cada día para mantener el equilibrio.

La homeostasis del calcio(II) está modulada por hormonas (fig. 2). La paratirina es el regulador más importante del calcio(II). Se trata de una hormona con 84 aminoácidos que es secretada por las glándulas paratiroides en respuesta a una concentración de ion calcio en el plasma baja. La paratirina causa reabsorción del hueso y favorece la reabsorción de calcio(II) en los túbulos renales, evitando su pérdida en la orina. El calcitriol mantiene la absorción intestinal de calcio(II). Esta hormona se forma a partir del calciol, después de su hidroxilación en el hígado (en el carbono 25) y en el riñón (en el carbono 1). Sin embargo, la hidroxilación en el riñón depende de la paratirina y, por tanto, incluso la absorción de calcio(II) desde el intestino depende de esta hormona (aunque indirectamente).

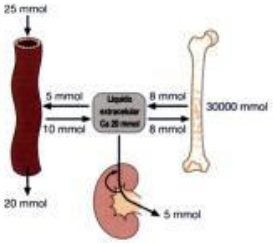


Fig. 1 **Balance fisiológico del calcio(II).** El calcio(II) se intercambia cada día, en las cantidades que se muestran, entre el líquido extracelular y el intestino, el hueso y el riñón.

CALCIO PLASMÁTICO

Una persona sana tiene una concentración de calcio(II) en el plasma de alrededor de 2,4 mmol/L. Alrededor de la mitad del calcio(II) plasmático está unido a proteína, mayoritariamente albúmina. Este enlace depende del pH y está disminuido en la acidosis, debido a que las cadenas laterales de los aminoácidos en la albúmina están cargadas más positivamente. Por el contrario, la unión está aumentada cuando existe alcalosis. Por tanto, el porcentaje de ion calcio, no unido a proteína, aumenta en la acidosis y disminuye si hay alcalosis.

El ion calcio es la fracción biológicamente activa del calcio(II) en el plasma y es necesario que su concentración se mantenga dentro de unos valores estrechos para la función nerviosa, la permeabilidad de la membrana, la contracción muscular y la secreción glandular. Las glándulas paratiroides reconocen la concentración de ion calcio en el plasma y la paratirina actúa para mantener constante esta concentración.

Aunque es posible medir la fracción de ion calcio (a menudo llamada erróneamente «calcio iónico»), se necesita un equipamiento y unas técnicas de recogida especiales. De esta forma, los laboratorios miden ordinariamente la concentración de calcio(II) (calcio unido a proteína, más calcio en complejos, más ion calcio) en una muestra de suero. No obstante, esto origina un problema en la interpretación de los resultados. Los cambios en la concentración de albúmina en el plasma en los pacientes producen modificaciones en la concentración de calcio(II). Si la concentración de la albúmina desciende, la de calcio(II) es baja porque la fracción unida a proteína está disminuida. La concentración de ion calcio es fisiológica mantenida por la paratirina (fig. 3). Recuerde que los mecanismos homeostáticos para regular la concentración de calcio(II) en el plasma solamente responden a la concentración de ion calcio. Los pacientes con una concentración de albúmina baja (y esto incluye a muchos pacientes hospitalizados) tienen una concentración de calcio(II) en el plasma inferior a los valores fisiológicos, aunque tengan una concentración de ion calcio fisiológica. *Estos pacientes no deben considerarse hipocalcémicos.*

Para obviar este problema y asegurar que los pacientes con una concentración de albúmina en el plasma baja no se etiquetan equivocadamente de hipocalcémicos, en bioquímica clínica se emplea la convención del «calcio(II) corregido». Esta corrección asegura que los pacientes con una concentración de calcio(II) aparentemente fisiológica y una concentración de albúmina baja no pasarán por alto cuando, en realidad, están hipercalcémicos. La mayor parte de los laboratorios miden tanto la concentración de calcio(II) como la de albúmina y, si esta última está alterada, calculan la de calcio(II) que habría si la de albúmina fuese fisiológica. Este cálculo es el siguiente:

$$\textit{Concentración de calcio(II) «corregida» (mmol/L)} = \textit{Concentración de calcio(II) medida} + 0{,}02\,(47 - \textit{concentración de albúmina})$$

La concentración de calcio(II) medida está «ajustada» en 0,1 mmol/L por cada 5 g/L de albúmina por debajo de 47 g/L.

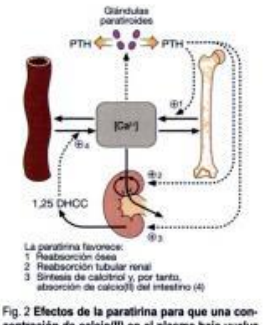


Fig. 2 **Efectos de la paratirina para que una concentración de calcio(II) en el plasma baja vuelva al intervalo fisiológico.**

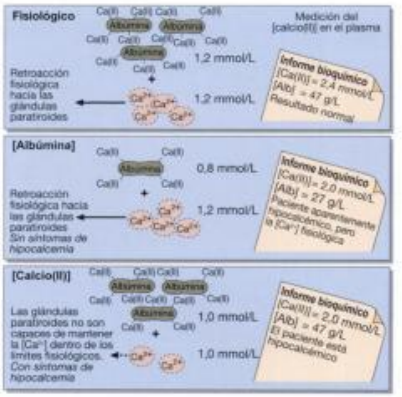


Fig. 3 **La unión del calcio(II) con la albúmina.**

Material protegido por derechos de autor

HIPOCALCEMIA

Etiología

Las causas de hipocalcemia son las siguientes:

- *Hipoparatiroidismo:* idiopático, después de cirugía del cuello o a veces debido a deficiencia de magnesio.
- *Deficiencia de vitamina D.* Puede estar causada por malabsorción o una dieta inadecuada con escasa exposición a la luz solar. Puede dar lugar a trastornos óseos, osteomalacia en adultos y raquitismo en niños (págs. 70-71).
- *Enfermedad renal.* Los riñones enfermos no pueden sintetizar calcitriol (págs. 26-27). La secreción aumentada de paratirina en respuesta a la hipocalcemia puede producir enfermedad ósea si no se trata.
- *Seudohipoparatiroidismo.* Se secreta paratirina pero hay un fallo en los receptores del tejido diana para responder a la hormona.
- *Causas más raras* como neoplasia, rabdomiólisis aguda, pancreatitis aguda o trasplante de médula ósea.

Signos clínicos

Los signos clínicos de la hipocalcemia son los siguientes:

- Signos neurológicos como hormigueos, tetania y cambios mentales.
- Signos cardiovasculares como un electrocardiograma patológico.
- Cataratas.

En la figura 4 se muestra una estrategia para el estudio y el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia.

Tratamiento

El tratamiento debe ser el de la causa de la hipocalcemia, si es posible. Suelen prescribirse suplementos orales de calcio(II) en los trastornos leves. También puede administrarse calcitriol o el metabolito sintético de la vitamina D: 1α-hidroxicolecalciferol.

¿El paciente está realmente hipocalcémico?
Medir la [Ca(II)] y la [albúmina] en el plasma
[Ca(II)] «corregida» > 2,1
[Ca(II)] «corregida» < 2,1
¿El paciente presenta una enfermedad renal?
Medir la [urea] y la [creatinina]
Evidencia de enfermedad renal
Sin enfermedad renal primaria
¿La [paratirina] es apropiada para la [Ca(II)] ?
Medir la [paratirina]
[Paratirina] baja o indetectable
[Paratirina] elevada
¿Por qué está la [paratirina] inadecuadamente disminuida?
¿Por qué la [paratirina] elevada no regula la [Ca(II)]?
Poscirugía
Deficiencia de Mg(II)
Idiopática
Deficiencia de vitamina D
Seudohipo-paratiroidismo
Otras causas raras

Fig. 4 **Examen bioquímico de la hipocalcemia.**

Nota clínica

El signo de Trousseau es la indicación más fiable de tetania latente (fig. 5). Se infla un manguito de esfigmomanómetro por encima de la presión sistólica durante al menos 2 min mientras se observa la mano. Una respuesta positiva tendrá el aspecto de un espasmo del carpo típico, que cede al cabo de unos 5 s después de retirar el manguito.

Fig. 5 **Signo de Trousseau.**

Caso clínico 27

Una mujer de 70 años acudió a su médico de cabecera refiriendo dolor óseo generalizado. Los resultados bioquímicos de una muestra de suero que se obtuvo en el momento de la cirugía mostraron lo siguiente:

[Ca(II)]		[Fosfato]	[Albúmina]	[Ca(II)] «corregida»
mmol/L		mmol/L	g/L	mmol/L
1,80		1,1	39	1,96

- ¿Qué otras exploraciones deben hacerse?

Comentario en la página 154.

Regulación del calcio(II) e hipocalcemia

- Debe emplearse la concentración de calcio(II) «corregida» para evitar los problemas de interpretación de la concentración de calcio(II) en el plasma en pacientes con concentraciones bajas de albúmina en el plasma.
- Si un paciente con hipocalcemia presenta una concentración de paratirina en el plasma baja o indetectable, tiene un hipoparatiroidismo.
- Si la concentración de paratirina en el plasma está adecuadamente elevada como consecuencia de una concentración de calcio(II) baja, el motivo de la hipocalcemia es más probable que sea una deficiencia de vitamina D.
- Los pacientes con insuficiencia renal crónica suelen presentar hipocalcemia debido a la incapacidad de las células renales de producir calcitriol. Puede producirse hipoparatiroidismo secundario y enfermedad ósea.

Material protegido por derechos de autor

HIPERCALCEMIA

Las causas más frecuentes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia paraneoplásica.

Actualmente es poco probable que los pacientes presenten enfermedad ósea importante o litiasis renal grave como consecuencia de un hiperparatiroidismo primario no tratado. Los médicos generales que están atentos a los signos y síntomas de hipercalcemia que se derivan de la anamnesis pueden reconocer este trastorno antes de que hayan tenido tiempo de producirse las anomalías óseas mayores o los trastornos renales. El empleo extendido de analizadores múltiples como forma de cribado en los laboratorios de bioquímica clínica puede detectar una hipercalcemia insospechada antes que los síntomas sean aparentes. Una concentración de calcio(II) en el plasma elevada puede ser un hallazgo inesperado en pacientes en cualquier consulta o sala de hospital, ya que los síntomas de la hipercalcemia son inespecíficos. Todos estos hallazgos deben ser objeto de seguimiento.

SIGNOS CLÍNICOS

Los síntomas de hipercalcemia son los siguientes:

- Signos neurológicos y psiquiátricos, como letargia, confusión, irritabilidad y depresión.
- Trastornos gastrointestinales, como anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos, y estreñimiento.
- Signos renales como sed y poliuria, y cálculos renales.
- Arritmias cardíacas.

DIAGNÓSTICO

En la figura 1 se muestra un árbol de decisión. El *hiperparatiroidismo primario* suele ser debido a un adenoma paratiroideo único que secreta paratirina independientemente del control por retroacción que ejerce el calcio(II) plasmático. *La hipercalcemia asociada con neoplasias* es la causa más frecuente de hipercalcemia en la población hospitalaria. Algunos tumores secretan una proteína relacionada con la paratirina que tiene propiedades similares a esta última.

Las causas más raras de hipercalcemia son las siguientes:

- *Dosis inadecuada de vitamina D o sus metabolitos*, por ejemplo, en el tratamiento del hipoparatiroidismo o una nefropatía.
- Las *enfermedades granulomatosas* (como sarcoidosis o tuberculosis) o algunos tumores (como linfomas) sintetizan calcitriol.
- La *tirotoxicosis* da lugar muy ocasionalmente a una renovación aumentada del hueso e hipercalcemia.
- *Tratamiento diurético*: la hipercalcemia suele ser leve.
- *Inmovilización*: especialmente en personas jóvenes y pacientes con enfermedad de Paget.
- *Enfermedad renal*. El hiperparatiroidismo secundario de larga duración puede dar lugar a secreción de paratirina de forma independiente al control por retroacción ejercido por el calcio(II).
- *Tratamiento con calcio(II)*. Los pacientes que reciben de forma sistemática soluciones con calcio(II) durante la cirugía cardíaca pueden presentar hipercalcemia después.
- *Fase diurética de la insuficiencia renal aguda o en la recuperación de una rabdomiólisis grave*.
- *Síndrome de leche y álcali*: la combinación de una ingestión aumentada de calcio(II) junto con bicarbonato de sodio, por ejemplo, en un paciente que se automedica con antiácidos, puede causar una hipercalcemia grave, aunque este cuadro es muy raro.

TRATAMIENTO

El tratamiento es ***urgente*** si la concentración de calcio(II) «corregida» en el plasma es superior a 3,5 mmol/L; la prioridad es reducirlo hasta unos valores

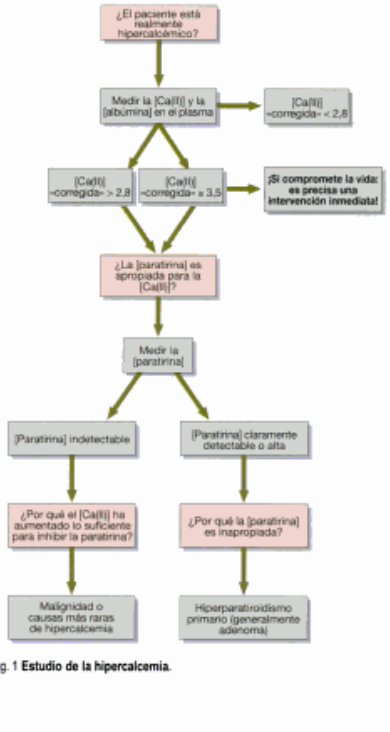

¿El paciente está realmente hipercalcémico?
Medir la [Ca(II)] y la [albúmina] en el plasma
[Ca(II)] «corregida» < 2,8
[Ca(II)] «corregida» > 2,8
[Ca(II)] «corregida» ≥ 3,5
¡Si compromete la vida: es precisa una intervención inmediata!
¿La [paratirina] es apropiada para la [Ca(II)]?
Medir la [paratirina]
[Paratirina] indetectable
[Paratirina] claramente detectable o alta
¿Por qué el [Ca(II)] ha aumentado lo suficiente para inhibir la paratirina?
¿Por qué la [paratirina] es inapropiada?
Malignidad o causas más raras de hipercalcemia
Hiperparatiroidismo primario (generalmente adenoma)

Fig. 1 **Estudio de la hipercalcemia.**

más seguros. Se administra primero NaCl 0,15 mol/L (suero fisiológico) intravenoso para restaurar el caudal de filtrado glomerular y favorecer la diuresis. Aunque se han empleado corticoides, mitramicina, calcitonina y fosfato intravenoso, los compuestos llamados bifosfonatos han demostrado tener los mejores efectos reductores de la concentración de calcio(II). El aminohidroxipropilidenodifosfonato de disodio se ha convertido en el tratamiento de elección en pacientes con hipercalcemia paraneoplásica (fig. 2). Actúa inhibiendo la reabsorción ósea.

La causa de la hipercalcemia debe tratarse si es posible. La extirpación quirúrgica de un adenoma paratiroideo suele proporcionar la curación completa del paciente con hiperparatiroidismo primario. Inmediatamente después de la cirugía, puede aparecer hipocalcemia transitoria que requiera tratamiento con metabolitos de la vitamina D, hasta que los restos paratiroideos empiecen a funcionar normalmente.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR

Aunque generalmente puede hacerse un diagnóstico diferencial claro de la hipercalcemia, existe un cuadro poco frecuente que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo y a cirugía innecesaria. En la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, las glándulas paratiroideas detectan como fisiológica una concentración de calcio(II) en el plasma alta; el paciente tiene una concentración de

Material protegido por derechos de autor

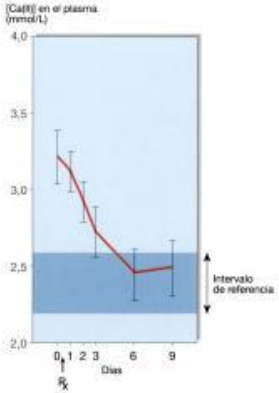


Fig. 2 **Tratamiento de la hipercalcemia por malignidad (paraneoplásica).** La gráfica muestra la respuesta de la [Ca(II)] en el plasma en 12 pacientes con una dosis única del aminohidroxipropilenodifosfonato de disodio, 600 mg en 500 mL de NaCl 0,15 mol/L (suero fisiológico) en perfusión durante 6 h, después de una rehidratación inicial.

Caso clínico 28

Una mujer de 48 años de edad acudió a su médico de cabecera con una historia de 12 meses de cansancio creciente y fatiga muscular. En las últimas semanas había tenido cada vez más sed y poliuria. El médico de cabecera examinó una muestra de orina en la que no detectó glucosa, y solicitó las concentraciones de urea y electrólitos en el plasma. También decidió pedir un «perfil de calcio» en el plasma.

Los resultados bioquímicos en el plasma fueron los siguientes:

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatininio]
		mmol/L			µmol/L
149	3,5	109	20	7,5	160

[Ca(II)]	[Fosfato]	[Albúmina]	[Ca(II)] «corregida»
mmol/L	mmol/L	g/L	mmol/L
3,30	0,51	35	3,54

- ¿Cuáles son los diagnósticos más probables en esta paciente?
- ¿Qué otros exámenes están indicados?

Comentario en la página 154.

paratirina en el plasma fisiológica a pesar de tener hipercalcemia. No suelen haber síntomas de hipercalcemia, pero el paciente puede ser catalogado como hiperparatiroideo primario, debido a que tiene una concentración de paratirina fisiológica junto con una concentración de calcio(II) elevada.

A la exploración cervical, no se encuentra un adenoma paratiroideo y se puede descubrir posteriormente que otros miembros de la familia también tienen una hipercalcemia asintomática. Los pacientes con este trastorno no precisan tratamiento; de hecho, muchos estarán mejor si no se diagnostican, ya que se les evita, por ejemplo, la posibilidad de una cirugía innecesaria.

En la hipercalcemia hipocalciúrica familiar la concentración de calcio(II) en el plasma puede estar ligeramente elevada y sin dar síntomas. A veces es posible distinguir este cuadro del hiperparatiroidismo primario basándose en la excreción urinaria de calcio(II), que es inapropiadamente baja para la concentración de calcio(II) en el plasma en los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Sin embargo, en la práctica, los valores de referencia de la excreción urinaria de calcio(II) se superponen en ambas situaciones. La posibilidad de una hipercalcemia hipocalciúrica familiar debe considerarse siempre cuando se estudia la causa de una hipercalcemia asintomática en un paciente relativamente joven.

Nota clínica

Si la hipercalcemia no se detecta precozmente, la [paratirina] elevada circulante produce un patrón característico de reabsorción ósea, conocido como osteítis fibrosa quística y que se muestra en la figura 3. A medida que se ha prestado más atención a la hipercalcemia y han mejorado los métodos de detección, estas alteraciones óseas tan graves se observan con mucha menor frecuencia.

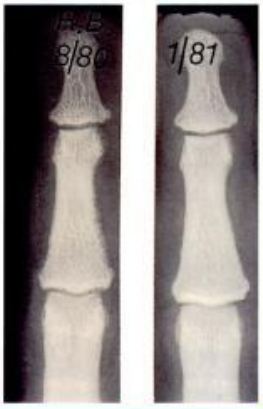


Fig. 3 **Reabsorción subperióstica clásica en un paciente con hiperparatiroidismo primario grave.**
(a) La radiografía muestra la reabsorción en las falanges.
(b) El mismo dedo 5 meses después de extirpar un adenoma paratiroideo.

Hipercalcemia

- La medición de las concentraciones de calcio(II) y albúmina en el plasma, así como la de calcio(II) «corregida», permitirán una valoración correcta de la gravedad de la hipercalcemia.
- La hipercalcemia se deberá la mayor parte de las veces a la presencia de un adenoma paratiroideo o se asociará con malignidad. En el primer caso, la concentración de paratirina en el plasma estará elevada o será detectable de una forma inesperada, mientras que en la hipercalcemia por malignidad la concentración de calcio(II) elevada inhibe la función paratiroidea y la paratirina plasmática es indetectable.
- Una concentración de calcio(II) en el plasma superior a 3,5 mmol/L supone un riesgo para la vida.
- Los bisfosfonatos como el aminohidroxipropilenodifosfonato de disodio tienen la capacidad de reducir la concentración de calcio(II) en el plasma rápidamente mediante la inhibición de la reabsorción ósea.

FOSFATO Y MAGNESIO(II)

FOSFATO

El fosfato es abundante en el cuerpo y es un importante anión intracelular y extracelular. La mayor parte del fosfato dentro de las células está unido covalentemente a lípidos y proteínas. La fosforilación y la desfosforilación de las enzimas son mecanismos importantes en la regulación de la actividad metabólica. La mayor parte del fosfato corporal se encuentra en el hueso (fig. 1). El depósito de calcio(II) o la reabsorción de hueso se acompañan de cambios en el fosfato. El control de la concentración de fosfato en el líquido extracelular se realiza en el riñón, en el que la reabsorción tubular está reducida por la paratirina. El fosfato que no se reabsorbe en el túbulo renal actúa como un importante tampón urinario.

Fosfato no esterificado en el plasma

A concentraciones fisiológicas de ion hidrógeno, el fosfato se encuentra en el líquido extracelular principalmente como HPO_4^{2-} y como $H_2PO_4^-$. Ambas formas se denominan en conjunto «fosfato», y la cantidad total se mantiene normalmente entre los límites de 0,80 y 1,40 mmol/L. A veces se emplea el término *fosfato no esterificado* para distinguir estas formas del fosfato esterificado, como en el ATP. Aproximadamente el 20% del fosfato no esterificado plasmático está unido a proteínas, aunque al contrario que en la unión del calcio(II), éste tiene poca importancia.

En el plasma, las concentraciones de calcio(II) y de fosfato suelen tener una relación recíproca. En particular, si la concentración de fosfato no esterificado aumenta, la de calcio(II) disminuye.

HIPERFOSFATEMIA

La hiperfosfatemia persistente puede dar lugar al depósito de fosfato de calcio en los tejidos blandos. Las causas de una concentración sérica elevada de fosfato no esterificado en el plasma son las siguientes:

- *Insuficiencia renal.* La excreción de fosfato en la orina está alterada. Ésta es la causa más frecuente de hiperfosfatemia.
- *Hipoparatiroidismo.* Como efecto de una concentración de paratirina en plasma baja, desciende la excreción de fosfato por los riñones y esto contribuye a una concentración en el plasma alta.
- *Hemólisis.* Puede ocurrir intravasculamente en el paciente o puede ser consecuencia de una técnica inadecuada de recogida de la muestra.
- *Seudohipoparatiroidismo.* Hay una resistencia a la paratirina.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia grave (< 0,3 mmol/L) es rara y produce debilidad muscular que puede conducir a afectación respiratoria. El trastorno sintomático precisa una perfusión intravenosa inmediata de fosfato. La hipofosfatemia moderada es mucho más frecuente.

Las causas de disminución del calcio(II) sérico son las siguientes:

- *Hiperparatiroidismo.* El efecto de una concentración de paratirina en el plasma alta es incrementar la excreción de fosfato por los riñones y esto contribuye a que su concentración en el plasma sea baja.
- *Defectos congénitos de la reabsorción tubular de fosfato.* En estas situaciones se pierde fosfato corporal.
- *Ingestión de antiácidos no absorbibles, como el hidróxido de aluminio.* Éstos evitan la absorción de fosfato.
- *Tratamiento de la cetoacidosis diabética.* El efecto de la insulina que causa un desplazamiento de la glucosa hacia dentro de las células puede producir un desplazamiento similar del fosfato, lo que puede originar hipofosfatemia.
- *Deficiencia dietética grave.* La hipofosfatemia se encuentra con frecuencia cuando se alimenta por primera vez a pacientes desnutridos.

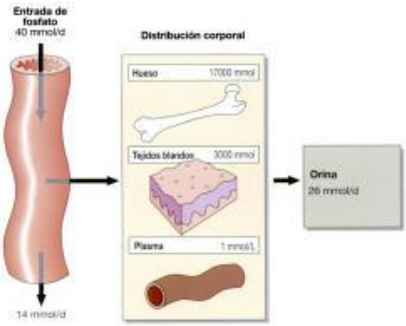


Fig. 1 **Balance normal del fosfato.**

- *Hipofosfatemia oncogénica.* Es una causa rara de hipofosfatemia grave y todavía no se ha establecido el factor causal producido por el tumor.

MAGNESIO(II)

Aunque la importancia biológica y bioquímica de los iones magnesio (Mg^{2+}) está bien explicada, el papel de este catión en la medicina clínica se subestima con frecuencia. Los iones magnesio son los segundos cationes intracelulares más abundantes, después del ion potasio. Unos 300 sistemas enzimáticos son activados por el ion magnesio y la mayor parte de las cuestiones de bioquímica intracelular son dependientes del ion magnesio, incluyendo la glucólisis, el metabolismo oxidativo y el transporte transmembrana de los iones potasio y calcio.

Además de estas funciones intracelulares, las propiedades eléctricas de las membranas celulares están afectadas por cualquier reducción en la concentración *extracelular* del ion magnesio. Cualquier consideración detallada de la bioquímica del magnesio debe tener en cuenta las interacciones entre los iones Mg^{2+}, K^+ y Ca^{2+}.

El ion magnesio influye en la secreción de paratirina por parte de las glándulas paratiroideas y la hipomagnesemia grave puede producir hipoparatiroidismo.

Homeostasis del magnesio(II)

El magnesio(II) es una parte integrante de la clorofila, por lo que los vegetales verdes son una fuente dietética importante, como los cereales y las carnes animales. La ingestión dietética media es de alrededor de 15 mmol/L cada día, lo que generalmente cumple con las recomendaciones dietéticas. Los niños y las mujeres embarazadas o lactantes tienen unos requerimientos mayores. Alrededor del 30% del magnesio(II) de la dieta se absorbe en el intestino delgado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos metabólicamente activos (fig. 2).

Magnesio(II) en el plasma

La hipomagnesemia es infrecuente, pero en ocasiones se observa en la insuficiencia renal. La hipomagnesemia suele asociarse con deficiencia de magnesio(II). Los síntomas de hipomagnesemia son muy parecidos a los de hipocal-

Material protegido por derechos de autor

cemia: afectación de la función neuromuscular, como tetania, hiperirritabilidad, temblor, convulsiones y debilidad muscular.

DEFICIENCIA DE MAGNESIO(II)

El magnesio(II) está presente en la mayoría de los alimentos, por lo que una ingestión dietética insuficiente de magnesio(II) se asocia con una deficiencia nutricional general. La deficiencia sintomática de magnesio(II) se puede dar como resultado de lo siguiente:

- Insuficiencia dietética acompañada por malabsorción intestinal, vómitos importantes, diarrea u otras causas de pérdida intestinal.
- Diuresis osmótica como ocurre en la diabetes mellitus.
- Uso prolongado de tratamiento diurético especialmente cuando la ingestión dietética está disminuida.
- Succión nasogástrica prolongada.
- Tratamiento con fármacos citotóxicos como el cisplatino que afectan la reabsorción tubular de magnesio(II).
- Tratamiento con el fármaco inmunosupresor llamado ciclosporina.

Diagnóstico de laboratorio

La demostración repetida de una concentración de magnesio(II) inferior a 0,7 mmol/L en el plasma es la evidencia de una disminución intracelular marcada y de un cuadro clínico que puede beneficiarse del tratamiento con magnesio(II). Sin embargo, la disminución de ion magnesio intracelular puede existir, aunque la concentración de ion magnesio en el plasma esté dentro de los valores fisiológicos. Se precisan procedimientos de investigación para detectar estos estadios límite. Éstos son el empleo de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear para detectar el Mg^{2+} dentro de las células y la medición directa del contenido de Mg^{2+} en los leucocitos periféricos o en muestras de biopsia muscular.

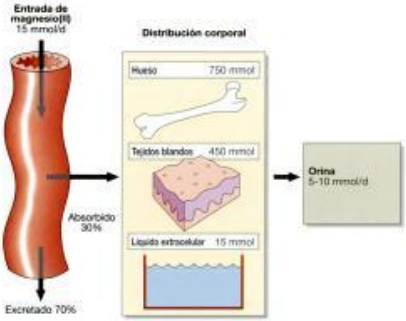


Fig. 2 **Balance fisiológico de magnesio(II).**

Tratamiento

La provisión de suplementos de magnesio(II) en las dietas orales es complicada por el hecho que suelen causar diarrea. Se han propuesto diversas pautas orales, intramusculares e intravenosas. La administración de sales de magnesio(II), por cualquier vía, está contraindicada cuando hay un grado significativo de afectación renal. En estos casos cualquier suplementación debe monitorizarse cuidadosamente para evitar los efectos tóxicos asociados con la hipermagnesemia.

Nota clínica

Cada vez se administran más suplementos de magnesio(II) después de la cirugía cardíaca y el infarto agudo de miocardio para prevenir las arritmias cardíacas.

Caso clínico 29

Una mujer de 46 años de edad, que había sufrido una enteritis por radiación con diarrea crónica y síndrome de malabsorción asociado, se presentó en el departamento de consulta externa refiriendo hormigueos intensos en las manos y los pies de inicio reciente. La paciente tenía una historia previa de tetania hipocalcémica 18 meses antes, pero la concentración de calcio(II) en el plasma había permanecido en el intervalo fisiológico con tratamiento con (1*r*)- hidroxicalciol, 0,75 µg/d, además de suplementos de calcio(II) oral.

[Calcio(II)]	[Fosfato]	[Albúmina]	[Calcio(II)] «corregida»	[Fosfatasa alcalina]	[Magnesio(II)]
—— mmol/L ——		g/L	mmol/L	µkat/L	mmol/L
1,30	1,1	39	1,46	1,8	0,25

La paciente no respondió al tratamiento con suplementos cada vez mayores de calcio(II) y mantenimiento del (1*s*)-hidroxicalciol.

- ¿Cómo puede presumirse que estará la concentración de paratirina en el plasma?
- ¿Qué tratamiento es el adecuado y por qué?

Comentario en la página 154.

Fosfato y magnesio(II)

- La hiperfosfatemia suele ser una consecuencia de afectación renal.
- La hipofosfatemia puede deberse a los efectos de una elevada concentración de paratirina en el plasma, o a trastornos congénitos de la reabsorción renal de fosfato.
- La deficiencia de magnesio(II) deriva de una combinación de escasa ingestión en la dieta y pérdidas aumentadas urinarias e intestinales.
- La deficiencia de magnesio(II) puede aparecer como complicación de una enfermedad o cirugía intestinal, lesión renal por nefrotoxinas, diuréticos o en la diabetes.
- La demostración de una concentración de magnesio(II) en el plasma baja indica una deficiencia grave, mientras que una deficiencia de magnesio(II) en el límite puede darse incluso cuando la concentración de magnesio(II) está dentro del intervalo de referencia.

Material protegido por derechos de autor

ENFERMEDAD ÓSEA

El hallazgo que un paciente tiene hipercalcemia o hipocalcemia no implica que tendrá unos cambios óseos marcados. Por el contrario, puede aparecer una enfermedad ósea grave mientras la concentración de calcio(II) en el plasma parece completamente fisiológica. Las principales enfermedades óseas son las siguientes:

- Osteoporosis.
- Osteomalacia y raquitismo.
- Enfermedad de Paget.

METABOLISMO ÓSEO

El hueso se destruye y se renueva constantemente en un proceso de remodelación ósea (fig. 1). El médico que atiende a los pacientes con una enfermedad ósea necesita conocer hasta qué punto el hueso se destruye y, por tanto, si se está creando hueso nuevo. Los marcadores bioquímicos de reabsorción ósea y de formación ósea pueden ser útiles para valorar la extensión de la enfermedad, así como para monitorizar el tratamiento.

La excreción urinaria de hidroxiprolina, derivada de la degradación del colágeno, puede emplearse para monitorizar la reabsorción ósea. Sin embargo, la excreción urinaria de hidroxiprolina está marcadamente influida por la gelatina de la dieta. Se necesitan mejores marcadores de la reabsorción. Un candidato podría ser otro producto de la degradación del colágeno: los fragmentos de la molécula que contienen enlaces transversales de piridinio. La desoxipiridinolina es uno de ellos, es específica del hueso, y no se metaboliza ni está influida por la dieta.

La concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma se ha empleado tradicionalmente como un indicador de renovación ósea. Los osteoblastos que permanecen bajo el entramado de colágeno y la matriz mineral del hueso tienen un elevado contenido catalítico de esta enzima. La actividad osteoblástica aumentada se observa como una concentración catalítica elevada de la fosfatasa alcalina en el plasma. De hecho, los niños que tienen un crecimiento óseo activo en comparación con los adultos tienen una concentración catalítica de fosfatasa alcalina «normal» en el plasma que es más alta. Sin embargo, la fosfatasa alcalina también es producida por las células que se alinean en los canalículos biliares y es un marcador de colestasis. Puede medirse la concentración de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina, pero se necesita un marcador más específico y más sensible.

La osteocalcina reúne algunos de estos requisitos. La sintetizan los osteoblastos y es un importante componente no colágeno del hueso. No toda la osteocalcina que produce un osteoblasto se incorpora a la matriz ósea. Una parte es liberada al plasma y proporciona un indicador sensible de la actividad osteoblástica. Esta medición está disponible en laboratorios especializados.

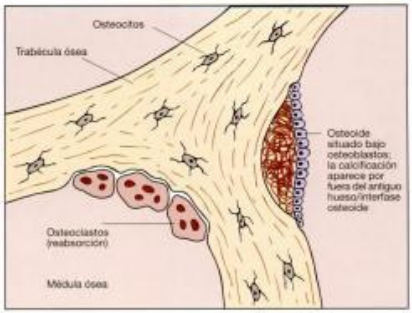

Osteocitos
Trabécula ósea
Osteoide situado bajo osteoblastos; la calcificación aparece por fuera del antiguo hueso/interfase osteoide
Osteoclastos (reabsorción)
Médula ósea

Fig. 1 **Remodelación ósea.**

TRASTORNOS ÓSEOS FRECUENTES

Osteoporosis

La osteoporosis es el trastorno óseo más frecuente y se comenta aparte en la página 72.

Osteomalacia y raquitismo

La osteomalacia es el nombre que se da a la mineralización defectuosa de los huesos en los adultos (fig. 2). El raquitismo se caracteriza por defectos en la mineralización de los huesos y los cartílagos en los niños. La deficiencia de vitamina D fue en otra época la causa más frecuente de raquitismo y osteomalacia, pero la adición de vitamina D a los alimentos casi ha eliminado la enfermedad, excepto en los ancianos institucionalizados o que viven solos y en algunos grupos étnicos. Las mujeres ancianas asiáticas con una dieta básicamente vegetariana tienen un riesgo especialmente alto. El estado de la vitamina D puede valorarse mediante la medición de la concentración del principal metabolito circulante, el calcidiol, en el plasma. El metabolismo de la vitamina D se muestra en la figura 3.

En la osteomalacia grave debida a deficiencia de vitamina D, la concentración de calcio(II) en el plasma disminuye y consecuentemente se produce un aumento de la secreción de paratirina. La concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma también estará aumentada.

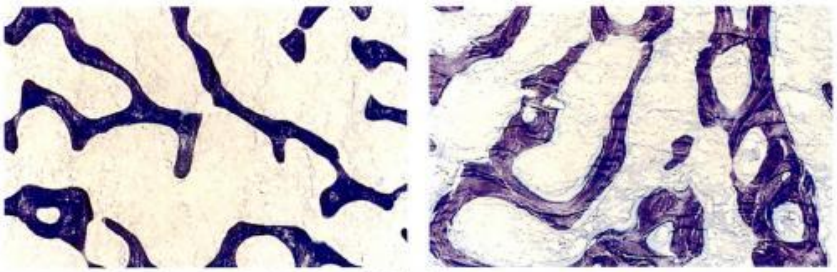


Fig. 2 **Biopsia ósea que muestra hueso sano (izquierda) y osteomalácico (derecha).**

Material protegido por derechos de autor

Los signos óseos de osteomalacia y raquitismo también son compartidos por otras enfermedades óseas (v. más adelante).

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget es frecuente y se caracteriza por un aumento de la actividad osteoclástica que da lugar a un incremento de la reabsorción ósea. La actividad osteoblástica aumentada repara el hueso reabsorbido, pero el hueso nuevo se deposita de una forma desorganizada. La presentación clínica es casi siempre dolor óseo, que puede ser especialmente importante. La concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma está elevada y la excreción urinaria de hidroxiprolina también. Esto ofrece una forma de monitorizar la evolución de la enfermedad. Aunque se ha propuesto una causa vírica de la enfermedad de Paget, la etiología sigue sin estar aclarada.

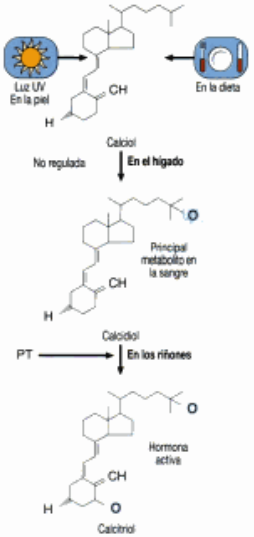


Fig. 3 **Las principales etapas en el metabolismo de la vitamina D.**

Caso clínico 30

Un hombre de 66 años de edad acudió a la unidad de trastornos óseos con dolores intensos en la pierna derecha y la pelvis. La exploración radiológica reveló lesiones tipo Paget en las piernas, la pelvis y el cráneo. Los resultados bioquímicos en una muestra de suero fueron poco relevantes, excepto la concentración catalítica de fosfatasa alcalina que estaba muy elevada: 45 µkat/L. Se decidió tratarle con un fármaco bisfosfonato.

- ¿Cómo monitoriza la respuesta de este paciente?

Comentario en la página 155.

OTROS TRASTORNOS ÓSEOS

Los siguientes son algunos ejemplos:

- *Raquitismo dependiente de la vitamina D, tipos 1 y 2.* Son enfermedades óseas raras que derivan de trastornos genéticos que causan una incapacidad para producir el metabolito activo de la vitamina D o de defectos de los receptores que no permiten que la hormona actúe.
- *Calcinosis tumoral.* Se caracteriza por calcificación ectópica alrededor de las articulaciones.
- *Hipofosfatasia.* Es una forma de raquitismo u osteomalacia que se debe a una deficiencia de fosfatasa alcalina.
- *Raquitismo hipofosfatémico.* Se cree que es consecuencia de un defecto tubular renal en el trasiego del fosfato.
- *Osteopetrosis.* Este cuadro se caracteriza por una reabsorción ósea defectuosa.
- *Osteogénesis imperfecta.* También síndrome de los huesos quebradizos: es un trastorno hereditario que aparece alrededor de 1 de cada 20000 nacimientos.

El diagnóstico de éstos y de otros cuadros raros puede precisar la ayuda de laboratorios especializados.

MAGNITUDES BIOQUÍMICAS EN LOS TRASTORNOS DEL CALCIO(II) O LA ENFERMEDAD ÓSEA

El papel del laboratorio de bioquímica en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos del calcio(II) y enfermedad ósea es medir las concentraciones de calcio(II), albúmina, fosfato y fosfatasa alcalina en el plasma como exámenes básicos. Las magnitudes bioquímicas para el seguimiento que pueden medirse son las siguientes:

- Concentración de paratirina en el plasma.
- Concentración de magnesio(II) en el plasma.
- Excreción urinaria de calcio(II).
- Concentración de calcidiol en el plasma.
- Excreción urinaria de hidroxiprolina.
- Concentración de osteocalcina en el plasma.

En la tabla 1 se muestran los perfiles bioquímicos característicos de algunas enfermedades óseas.

Tabla 1 **Perfiles bioquímicos en enfermedades óseas**

Enfermedad	Perfil
Metástasis óseas	La [Ca(II)] puede estar elevada, baja o ser fisiológica La [fosfato] puede estar elevada, baja o ser fisiológica La [paratirina] suele estar baja La [fosfatasa alcalina] puede estar elevada o ser fisiológica
Osteomalacia/Raquitismo	La [Ca(II)] tenderá a bajar, o puede estar claramente disminuida La [paratirina] estará elevada La [calcidiol] estará disminuida si la enfermedad se debe a deficiencia de vitamina D
Enfermedad de Paget	La [Ca(II)] es fisiológica La [fosfatasa alcalina] está francamente elevada
Osteoporosis	La bioquímica es poco relevante
Osteodistrofia renal	La [Ca(II)] está disminuida La [paratirina] está muy elevada
Ostelitis fibrosa quística (hiperparatiroidismo primario)	La [Ca(II)] está elevada
El [fosfato] está bajo o es fisiológico	La [paratirina] está elevada, o es claramente detectable y, por tanto, «inapropiada» para la hipercalcemia

Enfermedad ósea

- La concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma es un marcador de formación ósea. La excreción de hidroxiprolina urinaria es un marcador de reabsorción ósea. Se están estudiando mejores marcadores de la renovación ósea.
- La osteomalacia debida a deficiencia de vitamina D puede confirmarse con el hallazgo de una baja concentración de calcidiol. En la enfermedad grave, la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma estará aumentada. La concentración de calcio(II) puede descender y habrá un incremento correspondiente de la paratirina.
- El marcador bioquímico característico de la enfermedad de Paget es una concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma muy aumentada, como consecuencia de una renovación ósea incrementada.

Material protegido por derechos de autor

OSTEOPOROSIS

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un gran problema de salud pública. Se calcula que 1 de cada 4 mujeres y 1 de cada 20 hombres por encima de los 60 años de edad en Inglaterra tendrán una fractura ósea relacionada con la osteoporosis. Es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en los ancianos. Casi una tercera parte de las camas ortopédicas están ocupadas por pacientes con esta enfermedad que se ha diferenciado del proceso normal del envejecimiento.

La osteoporosis se caracteriza por una reducción de la masa ósea por unidad de volumen (densidad ósea). La composición de la matriz ósea es esencialmente normal, pero hay poca cantidad de ella. Las áreas corticales de los huesos son más delgadas de lo normal y las trabéculas son más pequeñas y menos extensas (fig. 1). Ambos sexos muestran una pérdida ósea progresiva a lo largo de la vida, pero las mujeres pierden hueso rápidamente en los años posteriores a la menopausia. Esto se denomina osteoporosis primaria y es de causa desconocida.

La pérdida acelerada de hueso que da lugar a osteoporosis secundaria puede ser causada por lo siguiente:

- Algunos fármacos, especialmente el uso prolongado de corticoides o heparina.
- Inmovilización.
- Consumo de tabaco.
- Etanol.
- Síndrome de Cushing.
- Insuficiencia gonadal.
- Hipertiroidismo.
- Enfermedad gastrointestinal.

Diagnóstico

Se precisan mediciones seriadas de la densidad ósea para demostrar la pérdida de hueso, aunque con frecuencia el diagnóstico se puede hacer en el momento de la presentación clínica con una sola medición. Se pueden requerir meses o años para cuantificar exactamente la pérdida ósea.

Para muchos pacientes la primera indicación de la enfermedad es la aparición de una fractura vertebral por compresión, una fractura del extremo distal del radio o una fractura del cuello del fémur. Las fracturas por aplastamiento de las vértebras pueden producirse lentamente y ser relativamente indoloras durante un período prolongado de tiempo (figs. 2 y 3).

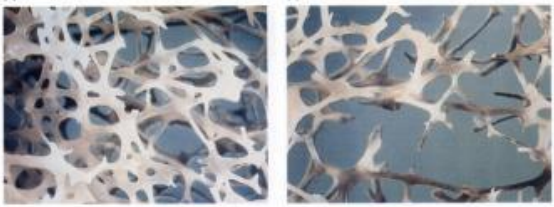


Fig. 1 **Hueso que muestra (a) trabéculas normales y (b) pérdida ósea en la osteoporosis.** Reproducida con permiso del Dr. W. Kumthornthip.

Papel del laboratorio de bioquímica clínica

Las magnitudes bioquímicas no pueden emplearse para diagnosticar la osteoporosis primaria o monitorizar la pérdida acelerada de hueso porque los valores de las magnitudes bioquímicas comunes se superponen en personas sanas y en pacientes con el trastorno. Las magnitudes bioquímicas son útiles para el diagnóstico del hipertiroidismo, la insuficiencia gonadal o el síndrome de Cushing, que causan osteoporosis secundaria.

La osteoporosis puede presentarse junto con osteomalacia (págs. 70-71), en cuyo caso es útil la monitorización bioquímica.

Tratamiento

El objetivo actual es la prevención, mejor que el tratamiento. Debe empezar en la infancia con una dieta y un ejercicio adecuados. El predictor más potente de osteoporosis es la masa esquelética a los 16 años de edad.

Una vez que se ha alcanzado la madurez esquelética, lo que puede conducir a osteoporosis es la cuantía de la pérdida ósea posterior. El empleo de corticoides debe minimizarse. Es importante dejar de fumar. En la menopausia, la terapia hormonal sustitutiva es beneficiosa, no sólo por el alivio de los síntomas menopáusicos sino también para prevenir la pérdida rápida de hueso. De hecho, la protección cardiovascular también es un beneficio asociado de este tratamiento.

Cuando la osteoporosis está establecida, las opciones terapéuticas ya no son satisfactorias. Se han propuesto suplementos de calcio(II) oral, estrógenos y fluoruros. Los bisfosfonatos pueden ser beneficiosos.

Fig. 2 **Fracturas por aplastamiento de los cuerpos vertebrales de un paciente con osteoporosis.** Reproducida con permiso del Dr. W. Kumthornthip.

Fig. 3 **Mujer anciana con la llamada «joroba de Dowager» debida a vértebras colapsadas por osteoporosis.**

Osteoporosis

- La osteoporosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los ancianos.
- Se caracteriza por una reducción de la masa ósea por unidad de volumen.
- Aunque ambos sexos muestran una pérdida ósea gradual a lo largo de la vida, las mujeres pierden hueso rápidamente en los años posteriores a la menopausia. Esta «osteoporosis primaria» es de etiología desconocida.
- La pérdida ósea que produce una osteoporosis secundaria puede verse acelerada por una serie de factores, como el empleo de corticoides, el consumo de tabaco y la inmovilización.

Material protegido por derechos de autor

CONTROL ENDOCRINOLÓGICO

REGULADORES BIOQUÍMICOS

La endocrinología es el estudio de las hormonas, agentes químicos que son secretados por glándulas especializadas a la sangre para influir en la actividad de las células situadas en sitios alejados del organismo. Las hormonas son una especie de regulador bioquímico. La endocrinología se ha expandido recientemente gracias al descubrimiento de familias completas de factores paracrinos, que no son secretados a la circulación sino que actúan sobre células adyacentes. Algunos de estos factores paracrinos, que actúan estimulando el crecimiento o regulando el sistema inmune, son idénticos a las hormonas clásicas y a los neurotransmisores. Además, algunos de estos reguladores de la actividad celular parecen actuar de una forma autocrina: estimulan la célula realmente responsable de su síntesis (fig. 1).

Todos estos reguladores actúan a través de proteínas receptoras, denominadas *receptores*, que pueden estar sobre la superficie celular o dentro de las células diana. Los mecanismos intracelulares a través de los cuales el complejo hormona-receptor desencadena una secuencia de acontecimientos que culminan en una respuesta biológica son objeto de un gran número de investigaciones.

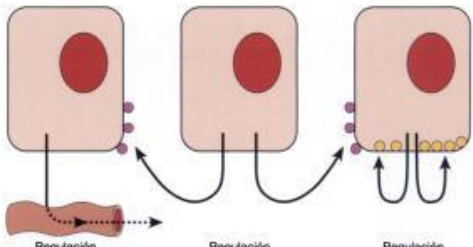


Fig. 1 **Regulación bioquímica de la función celular.**

TIPOS DE HORMONAS

Las hormonas pueden ser de una de tres grandes clases según su estructura:

- *Péptidos o proteínas.* La mayoría de las hormonas es de esta clase. Pueden ser pequeñas (hormona hipotalámica liberadora de tirotropina denominada *tiroliberina* tiene tan sólo tres aminoácidos) o grandes (las gonadotropinas hipofisarias son glucoproteínas con subunidades).
- *Derivados de aminoácidos.* Algunas hormonas son de esta clase, por ejemplo, adrenalina y hormonas tiroideas.
- *Hormonas esteroideas.* Todas ellas derivan del colesterol.

Muchas hormonas pertenecen a familias de estructura relacionada y reflejan el proceso de evolución molecular. Se sabe que las hormonas esteroideas y tiroideas, que tienen diversos efectos biológicos, actúan de forma similar, a través de una gran superfamilia de receptores que comparten signos estructurales y funcionales.

Con frecuencia muchas hormonas se conocen simplemente por sus siglas en inglés* (tabla 1).

MEDICIONES HORMONALES

En una época fue la respuesta biológica a la hormona la que formó la base de los métodos biológicos para medir su concentración. El desarrollo del radioinmunoanálisis revolucionó el estudio de la endocrinología, aunque la medición de la concentración de hormonas relacionadas estructuralmente siguen siendo un problema para el laboratorio de bioquímica clínica. El empleo de anticuerpos monoclonales ha permitido el desarrollo de métodos más específicos y con una mayor detectabilidad para medir concentraciones de hormonas. La detectabilidad es primordial. A veces las concentraciones de hormonas en el plasma son muy bajas. Es importante que el laboratorio sea capaz de medir concentraciones de hormonas muy bajas para ser capaz de distinguirlas del límite inferior del intervalo de referencia.

Tabla 1 **Nombres recomendados y siglas inglesas de los nombres no recomendados de algunas hormonas**

Corticotropina	ACTH
Vasopresina	AVP
Corticoliberina	CRH
Foltropina	FSH
Gonadoliberina	GnRH
Somatotropina	GH (o HGH)
Somatoliberina	GHRH
Lutropina	LH
Paratirina	PTH
Tirotropina	TSH
Tiroliberina	TRH
Tiroxina	T_4
Triyodotronina	T_3

TRANSPORTE DE HORMONAS EN EL PLASMA

Las hormonas esteroideas y tiroideas se unen a glucoproteínas transportadoras de hormonas específicas en el plasma. La fracción no unida de la hormona en el plasma es la que es biológicamente activa; de esta forma, la medición de la concentración de hormona no unida o de proteína transportadora puede ser importante en el diagnóstico de los pacientes con trastornos tiroideos o gonadales.

FACTORES QUE CONTROLAN LA SECRECIÓN HORMONAL

La secreción hormonal está sometida a diferentes influencias:

- Los agentes estimulantes e inhibidores, como los péptidos hipotalámicos o los neurotransmisores, pueden influir sobre la síntesis o la liberación de la hormona.
- Muchas hormonas, como la gonadoliberina, se liberan de forma pulsátil.
- Algunas hormonas muestran un ritmo circadiano. La corticotropina y, por tanto, el cortisol, es un ejemplo bien conocido, pero la prolactina, la tirotropina, la somatotropina e incluso la paratirina tienen una secreción máxima en diferentes momentos durante el día o la noche.
- El estrés puede aumentar la síntesis y la liberación hormonal. Algunos ejemplos son corticotropina, somatotropina y prolactina.
- Las hormonas sintetizadas por células de órganos diana pueden controlar por retroacción las glándulas endocrinas (fig. 2).
- Los cambios en los productos metabólicos como resultado de la acción hormonal pueden además ejercer un control por retracción.
- Otras hormonas o fármacos pueden modular las respuestas endocrinas normales.

Como resultado de lo anterior, las concentraciones de hormonas en el plasma son normalmente variables (fig. 3). Por tanto, una medición única de la concentración de una hormona en el plasma puede sugerir, de forma incorrecta, que existe una función endocrina patológica. Las pruebas funcionales se han desarrollado para proporcionar una información más clara sobre la actividad endocrina en el paciente, especialmente en los casos en que se sospecha un trastorno hipofisario o suprarrenal.

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS

De una forma simple, una enfermedad endocrinológica puede definirse como una hipo o una hiperse-

*El uso de siglas y acrónimos está desaconsejado por las organizaciones científicas internacionales relacionadas con la bioquímica clínica.

Material protegido por derechos de autor

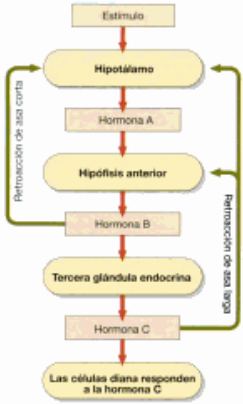


Fig. 2 **Interacciones por retroacción en un sistema glandular hipotálamo-hipófisis-endocrino.**

creción de una hormona. De hecho, hay que hacer otras consideraciones (tabla 2). Por ejemplo, un paciente puede estar hipocalcémico porque sus glándulas paratiroides no pueden formar suficiente paratirina (hipoparatiroidismo) o porque existe un mal funcionamiento del mecanismo receptor en las células diana (seudohipoparatiroidismo). En la práctica, muchas enfermedades endocrinológicas se tratan sin el conocimiento directo de la concentración de la propia hormona en el plasma. El diagnóstico y la monitorización de la diabetes mellitus, el trastorno endocrinológico más frecuente, se lleva a cabo midiendo la concentración de glucosa en el plasma y no la de insulina.

PRUEBAS FUNCIONALES COMÚNMENTE USADAS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS

Prueba de la tolerancia a la glucosa *per os*

La prueba de la tolerancia a la glucosa *per os* (pág. 58) se suele emplear en el diagnóstico de la diabetes mellitus, pero también se usa para investigar la respuesta de la somatotropina en la acromegalia.

Tabla 2 **Ejemplos de enfermedad endocrina**

Hipersecreción	Enfermedad de Cushing en la que un adenoma hipofisario secreta corticotropina
Hiposecreción	Hipopituitarismo primario en el que la glándula tiroides es incapaz de fabricar suficiente tiroxina a pesar de la estimulación continua por la tirotropina
Fallo de la respuesta a la hormona	Seudohipoparatiroidismo en el que los pacientes están hipocalcémicos a pesar de una elevada concentración de paratirina en el plasma debido a que los órganos diana carecen de un receptor funcionante que indique el mecanismo

Fig. 3 **Motivos por los que una única medición hormonal en el plasma puede tener escaso valor clínico.**

Prueba de la estimulación de la secreción de tirotropina con protirelina

La protirelina (fármaco análogo a la tiroliberina) se administra en forma de un bolo intravenoso y, en personas sanas, da lugar a una liberación rápida de tirotropina y de prolactina. En la tirotoxicosis (exceso de control por retroacción) y en los casos de lesión de las células tirotropas de la hipófisis se observan respuestas de tirotropina inferiores a las fisiológicas. La falta de respuesta de prolactina a la estimulación con protirelina puede tener valor en el diagnóstico de un prolactinoma.

Prueba de la estimulación de la secreción de gonadotropinas con gonadorelina

En adultos sanos, la gonadorelina (fármaco análogo a la gonadoliberina) da lugar a una liberación marcada de lutropina y una pequeña liberación de folitropina. Esta prueba suele emplearse para estudiar una posible lesión de las células secretoras de gonadotropinas de la hipófisis.

Prueba de estimulación de la secreción de cortisol con tetracosactida

La administración de tetracosactida (fármaco análogo a la corticotropina) estimula a la corteza suprarrenal. En la enfermedad de Addison se observa una respuesta del cortisol inadecuada (insuficiencia suprarrenal primaria).

Prueba de hipoglucemia inducida por insulina

La insulina se administra por vía intravenosa para que el paciente sufra una hipoglucemia. La respuesta a este estrés inducido deliberadamente confirma o excluye el diagnóstico de síndrome de Cushing. Esta prueba también se emplea en el estudio de la deficiencia de somatotropina y el hipopituitarismo. Con la mayor disponibilidad de la hormona hipotalámica corticoliberina, es probable que la prueba de estimulación con esta hormona sea cada vez más aceptada como una forma de estudiar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Pruebas de inhibición de la secreción de cortisol con dexametasona

La dexametasona es un análogo sintético del cortisol que se emplea para inhibir la producción por la hipófisis de corticotropinas y, por tanto, de inhibir la secreción de cortisol por las suprarrenales, en el diagnóstico y el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.

Prueba combinada de función hipofisaria anterior

El estudio de cualquier trastorno hipofisario suele incluir una prueba combinada, que comprende la administración simultánea de insulina (estimula la secreción de corticotropina, somatotropina y prolactina), tiroliberina (estimula la secreción de tirotropina y prolactina) y gonadoliberina (estimula la secreción de folitropina y lutropina). Esta prueba compleja se comenta con detalle en las páginas 76-77.

Nota clínica

La influencia decisiva del estrés sobre el sistema endocrino hace que el diagnóstico de los trastornos endocrinos en el paciente críticamente enfermo sea muy difícil. Los pacientes pueden tener elevadas las concentraciones de glucosa, colesterol o tiroxina en el plasma. Estos datos pueden interpretarse equivocadamente como diabetes mellitus, síndrome de Cushing o enfermedad tiroidea.

Control endocrinológico

- La endocrinología es el estudio de las hormonas, una clase de reguladores bioquímicos que se secretan en la sangre para actuar en lugares distantes en el organismo.
- Las concentraciones de las hormonas en el plasma son muy variables.
- Para la demostración clara de anomalías de la secreción o la regulación hormonal, suelen ser necesarias pruebas funcionales.

Material protegido por derechos de autor

FUNCIÓN HIPOFISARIA

HIPÓFISIS

La hipófisis es una estructura compleja de células secretoras, vasos sanguíneos y tejido nervioso que está situada en una cavidad ósea en la base del cráneo. Si se considera su importancia en la regulación de un gran número de funciones corporales, la hipófisis es realmente un órgano muy pequeño, que tan sólo pesa alrededor de 0,5 g. La mayor parte de la glándula (75%) corresponde a la hipófisis anterior o adenohipófisis; el resto es la hipófisis posterior, la neurohipófisis. La función hipofisaria está regulada por el hipotálamo, al cual está conectada a través del tallo hipofisario que comprende capilares sanguíneos portales y fibras nerviosas. La hipófisis anterior está influida por una serie de hormonas estimulantes e inhibidoras que llegan por los capilares. La hipófisis posterior es una colección de terminaciones nerviosas especializadas que derivan del hipotálamo.

Hormonas de la hipófisis anterior

Las hormonas de la hipófisis anterior son las siguientes:

- *Tirotropina*, que actúa específicamente sobre la glándula tiroides para provocar la secreción de las hormonas tiroideas. Los trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se describen con detalle en las páginas 80-85.
- *Corticotropina*, que actúa específicamente sobre la corteza suprarrenal para provocar la secreción de cortisol. Los trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se describen con detalle en las páginas 86-91.
- *Lutropina y folitropina*, conocidas en conjunto como gonadotropinas, que actúan coordinadamente sobre los ovarios en la mujer y sobre los testículos en el hombre para estimular la secreción de las hormonas sexuales y los procesos reproductivos (págs. 92-94).
- *Somatotropina*, que actúa directamente sobre muchos tejidos para modular el metabolismo. Los combustibles metabólicos (p. ej., glucosa, ácidos grasos no esterificados) modifican a su vez la secreción de somatotropina. La hipo y la hipersecreción de somatotropina se describe con más detalle en las páginas 78-79.
- *Prolactina*, que actúa directamente sobre las glándulas mamarias para controlar la lactancia. Las concentraciones elevadas de prolactina circulante alteran la función gonadal.

Los factores hipotalámicos que controlan la secreción hormonal de la hipófisis anterior se muestran en la figura 1. Se han identificado tumores que secretan cada una de las hormonas de la hipófisis anterior. Los tumores secretores de tirotropina y gonadotropinas son raros. Los tumores secretores de somatotropina y corticotropina son más frecuentes. Los adenomas secretores de prolactina (prolactinomas) son los más frecuentes.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es común y puede causar infertilidad en ambos sexos. Un índice precoz en las mujeres es la amenorrea y la galactorrea, mientras que en los hombres puede que no haya ningún signo precoz y el primer dato indicativo de la presencia de un prolactinoma puede aparecer cuando un tumor grande crece y afecta los nervios ópticos. Las causas de hiperprolactinemia son las siguientes:

- Estrés (una punción venosa es suficiente para producir un aumento de la prolactina plasmática en algunos pacientes).
- Fármacos (p. ej., estrógenos, fenotiazinas, metoclopramida, α-metildopa).
- Hipotiroidismo primario (la prolactina es estimulada por el aumento de tiroliberina).
- Otras enfermedades hipofisarias.

Si se han excluido estas causas, el diagnóstico diferencial debe establecerse entre:

- Un prolactinoma (un tumor hipofisario secretor de prolactina, generalmente un microadenoma).
- Una hipersecreción idiopática que puede deberse a la secreción alterada de dopamina, el factor hipotalámico que inhibe la liberación de prolactina.

La diferenciación entre estos dos trastornos, después de descartar el estrés, los fármacos y otras enfermedades, se realiza mediante radiología detallada de la hipófisis junto con pruebas funcionales de la secreción de prolactina. En la hiperprolactinemia idiopática se observa un aumento de la concentración de prolactina en el plasma después de la administración de protirelina o metoclopramida, y no se aprecia en caso de existir un tumor hipofisario.

Hormonas de la hipófisis posterior

Las neuronas hipotalámicas sintetizan vasopresina y oxitocina, que pasan a través de las fibras nerviosas axonales del tallo hipofisario hasta la hipófisis posterior, donde se almacenan en gránulos situados en las dilataciones terminales de los nervios, muy cerca de las venas sistémicas.

La secreción de vasopresina es estimulada por:

- Aumento de la osmolaridad plasmática a través de osmorreceptores hipotalámicos.
- Disminución importante de volumen sanguíneo a través de barorreceptores cardíacos.
- Estrés y náuseas.

El papel de la vasopresina en la regulación de los líquidos y los electrólitos se describe en las páginas 14-15. Un tumor hipofisario que se origine en la glándula anterior puede ocasionar una secreción alterada de esta hormona de la hipófisis posterior, con la consiguiente diabetes insípida.

La oxitocina se libera en respuesta a la succión del pecho y a la contracción uterina al principio del parto.

TUMORES HIPOFISARIOS

Diagnóstico

Los tumores hipofisarios pueden ser funcionantes (es decir, secretan hormonas) o no funcionantes. La incidencia de los diferentes tipos de tumores se muestra en la figura 2. En la exploración clínica pueden evidenciarse efectos locales como dolor de cabeza, papiledema y defectos del campo visual, causados por tumores grandes que se extienden hacia arriba hasta afectar los nervios ópticos. Puede haber signos específicos de exceso hormonal particularmente en la acromegalia, el síndrome de Cushing y el prolactinoma. Puede haber signos de hipopituitarismo en la piel, el pelo y la musculatura.

Los estudios radiológicos ponen de manifiesto una fosa hipofisaria agrandada. Puede emplearse la

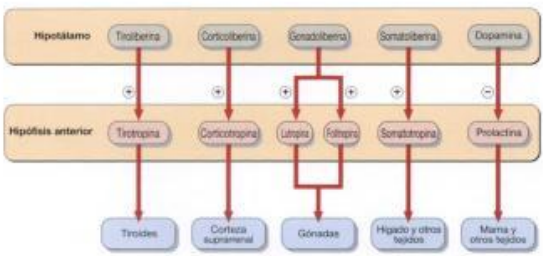


Fig. 1 **Factores hipotalámicos que regulan la función de la hipófisis anterior.**

Material protegido por derechos de autor

radiología simple de cráneo, la tomografía axial informatizada y la resonancia magnética nuclear.

El laboratorio de bioquímica clínica suele ser necesario para establecer si existe una secreción excesiva de hormonas. Las pruebas de detección simples para descartar otros diagnósticos son seguidas por pruebas funcionales más complejas. Si se sospecha un tumor hipofisario, es importante establecer la extensión de la lesión a otras funciones hipofisarias. La prueba combinada de función hipofisaria anterior (fig. 3) se emplea en este momento. Se administra protirelina, gonadorelina e insulina en jeringas separadas. Se miden las concentraciones de todas las hormonas en el plasma a los 0, 30 y 60 min, y además las concentraciones de cortisol y de somatotropina a los 45, 90 y 120 min. Es habitual valorar la función tiroidea basal (concentración de tiroxina en el plasma) y la función gonadal basal (concentración de testosterona o estradiol-17β en el plasma) al mismo tiempo.

Debe permanecer un médico cerca durante toda la realización de la prueba, debe tenerse glucosa e hidrocortisona fácilmente disponibles para su administración intravenosa si es preciso, y al final de la prueba debe administrarse una comida rica en glúcidos. La prueba está contraindicada en caso de epilepsia o enfermedad cardíaca.

Debido a los riesgos asociados, la hipoglucemia inducida por insulina está siendo sustituida por la administración de sermorelina y corticoliberina para estudiar la secreción de somatotropina y de cortisol. De esta forma, para estudiar la función hipofisaria, puede realizarse una prueba combinada con protirelina/gonadorelina/sermorelina/corticoliberina.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores hipofisarios funcionantes varía. Los microadenomas que secretan prolactina son los más frecuentes y pueden tratarse médica o quirúrgicamente. Los prolactinomas suprasellares grandes pueden ser reducidos con fármacos agonistas de la dopamina antes de la cirugía. Otras opciones de tratamiento son la irradiación externa o los implantes radiactivos.

HIPOPITUITARISMO

Hay muchas causas de hipopituitarismo, un cuadro relativamente poco frecuente en el que hay un fallo en una o más de las funciones hipofisarias. Estas causas son las siguientes:

- Tumor.
- Infarto.
- Traumatismo.
- Malformación congénita.
- Infección.
- Trastorno hipotalámico.

La presentación clínica del hipopituitarismo depende de la edad del paciente. En la infancia, una talla baja o un retraso del crecimiento pueden indicar la enfermedad. En los años reproductivos, las mujeres pueden presentar amenorrea o infertilidad. Los hombres pueden presentar una disminución de la libido o una falta de los caracteres sexuales secundarios masculinos. Los pacientes ancianos pueden referir síntomas relacionados con la deficiencia de corticotropina o tirotropina como hipoglucemia o hipotermia.

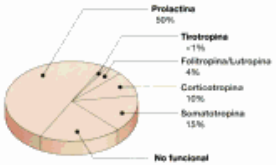


Fig. 2 **Incidencia de los diferentes tipos de tumores hipofisarios.**

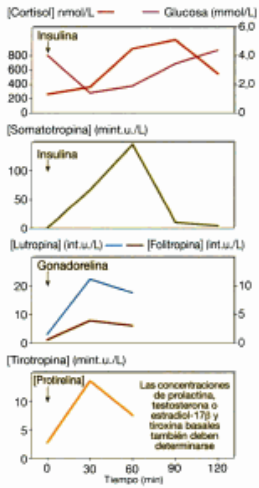


Fig. 3 **Respuestas normales en una prueba combinada de la función de la hipófisis anterior.**

Nota clínica

Las técnicas de imagen son muy importantes en el diagnóstico de los tumores hipofisarios junto con los hallazgos bioquímicos.

Caso clínico 31

Un hombre de 36 años de edad refiere una alteración visual mientras está conduciendo, sobre todo por la noche. Después de una valoración clínica y bioquímica inicial, se realiza una prueba combinada de estimulación de la hipófisis anterior (insulina i.v. 0,1 int.u./kg, protirelina 200 µg, gonadorelina 100 µg).

Tiempo	[Glucosa]	[Cortisol]	[Somatotropina]	[Prolactina]	[Folitropina]	[Lutropina]	[Tirotropina]	[Tiroxina]	[Testosterona]
(min)	mmol/L	nmol/L	mint.u./L		int.u./L		mint.u./L	nmol/L	
0	3,6	320	1,5	17000	< 0,7	< 1,0	< 1,0	32	6,1
30	0,9	310	1,7	16400	0,8	3,7	2,7		
60	1,8	380	1,6	18000	1,2	3,7	4,1		
90	2,7	370	1,4						
120	3,3	230	1,4						

- Se ha empleado una dosis de insulina inferior a lo normal. ¿Por qué?
- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Qué precauciones deben tomarse antes de la cirugía?

Comentario en la página 155.

Función hipofisaria

- Se han identificado adenomas que secretan cada una de las hormonas de la hipófisis anterior.
- Alrededor del 20% de los tumores hipofisarios parece no secretar hormonas.
- Es importante establecer si un tumor hipofisario, tanto si secreta hormonas como si no, ha interferido con las otras conexiones hipotálamo-hipofisis.
- La hiperprolactinemia es frecuente. Cuando se descartan el estrés, los fármacos y otras enfermedades como posibles causas, se emplean pruebas funcionales y radiología detallada para diferenciar entre un prolactinoma y una hipersecreción idiopática.
- El hipopituitarismo es infrecuente; la presentación clínica depende de la edad del paciente.

Material protegido por derechos de autor

TRASTORNOS DE CRECIMIENTO Y ACROMEGALIA

FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

El crecimiento en los niños puede dividirse en tres etapas (fig. 1). Durante los primeros 2 años de la vida se produce un crecimiento rápido; el ritmo está influido por las condiciones en el útero, así como por la adecuación de la nutrición en el período posnatal. La siguiente etapa es un crecimiento relativamente estable durante alrededor de 9 años y está controlado principalmente por la somatotropina. Si la hipófisis no produce suficiente somatotropina, la velocidad de crecimiento durante este período se puede reducir a la mitad y el niño tendrá una estatura baja. El acelerón del crecimiento en la pubertad está causado por el efecto de las hormonas sexuales además de la secreción continuada de somatotropina. La regulación de la secreción de somatotropina se esquematiza en la figura 2.

La somatotropina sólo es una de las diversas hormonas implicadas en el crecimiento. Otras son la tiroxina, el cortisol, los esteroides sexuales, la insulina y una serie de «factores de crecimiento» paracrinos, especialmente los factores de crecimiento insulinoides, que intervienen en el crecimiento al favorecer los efectos de la somatotropina.

INSUFICIENCIA DE SOMATOTROPINA

La insuficiencia de somatotropina es una causa rara de retraso del desarrollo físico. Es importante distinguir entre los niños con un crecimiento lento o un retraso de éste a causa de una enfermedad y los que tienen una estatura baja dentro de la variabilidad biológica de la población. Es habitual clasificar a los niños con estatura baja en dos grupos: los que tienen rasgos físicos típicos de su población y los que tienen un aspecto atípico. Las causas de estatura baja son las siguientes:

- Padres de baja estatura.
- Enfermedades hereditarias como la acondroplasia, la causa más frecuente de enanismo grave.
- Malnutrición.
- Enfermedad sistémica crónica, como nefropatía, trastornos gastrointestinales o enfermedad respiratoria.
- Factores psicológicos afectivos.
- Trastornos hormonales.

La deficiencia de somatotropina sólo es una posible causa endocrinológica. Otras son el hipotiroidismo y el síndrome de Cushing.

Existen nomogramas que relacionan la edad y la estatura en la población sana. Deben hacerse mediciones exactas de la estatura para establecer si un niño es bajo para su edad cronológica. Estas mediciones se repiten después de 6 y 12 meses para evaluar la velocidad de crecimiento. También debe conocerse la estatura de los padres. La edad ósea es importante para el pronóstico de un niño con estatura baja; se estima mediante la exploración radiológica de la mano y la muñeca. En la mayoría de los trastornos del crecimiento la edad ósea está retrasada y por sí sola tiene poco valor diagnóstico, pero valorada junto con la estatura y la edad cronológica, puede obtenerse una predicción de la estatura final.

Cualquier niño cuya masa corporal o estatura están por debajo del tercer percentil en un nomograma o que muestra una velocidad de crecimiento lenta, requiere otras exploraciones. Si se diagnostica una deficiencia de somatotropina y se precisa tratamiento, cuanto antes se inicia éste, mayores serán las probabilidades de que el niño pueda alcanzar un tamaño propio de su edad.

Pruebas de insuficiencia de la hormona del crecimiento

La deficiencia de somatotropina puede existir desde el nacimiento o deberse a un fallo hipofisario posterior. Se han empleado diversas pruebas de estimulación de la secreción de somatotropina para evaluar su deficiencia. La concentración de somatotropina aumenta en respuesta al ejercicio y esto puede emplearse como una prueba funcional preliminar. También aumenta durante el sueño y una concentración elevada en una muestra de plasma obtenido por la noche puede excluir la deficiencia de somatotropina. La falta de secreción de somatotropina tras la administración de clonidina, un potente estimulante de la secreción de somatotropina, es diagnóstica. Algunos centros han abandonado la prueba de la hipoglucemia inducida por insulina para el diagnóstico de la deficiencia de somatotropina debido a los riesgos que comporta.

La secreción de somatotropina como respuesta a la estimulación puede ser poco intensa antes de la pubertad y es necesario administrar los esteroides sexuales apropiados antes de estudiar la reserva de somatotropina.

Cada vez se han empleado más la medición de la excreción urinaria de somatotropina para valorar una posible deficiencia de esta hormona en los niños. La medición aislada de la concentración de factor de crecimiento insulinoide 1 en el plasma también puede ser válida. Una concentración den-

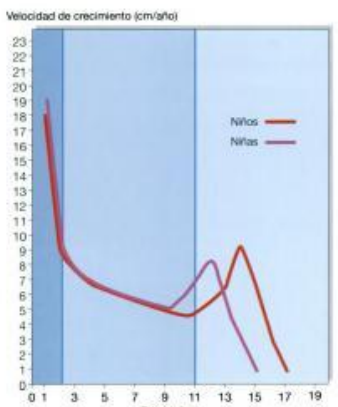


Fig. 1 **Curva de velocidad media de crecimiento en altura de niños y niñas que muestra las tres etapas del crecimiento.**

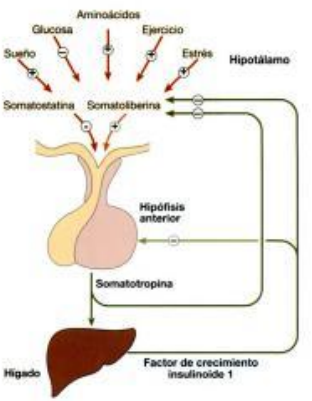


Fig. 2 **Regulación de la secreción de somatotropina.**

Material protegido por derechos de autor

tro de los valores de referencia excluye la deficiencia de somatotropina.

Tratamiento

Existe una somatotropina fabricada mediante ingeniería genética que se emplea en el tratamiento del pequeño grupo de niños que presentan una deficiencia demostrada de somatotropina.

CRECIMIENTO EXCESIVO

El exceso de somatotropina en los niños se caracteriza por un crecimiento lineal excesivamente rápido (gigantismo). El cuadro es raro y suele ser debido a un tumor hipofisario. Otras causas de estatura alta en los niños son las siguientes:

- *Hiperplasia suprarrenal congénita.*
- *Hipertiroidismo.* Una velocidad de crecimiento acelerada, con edad ósea adelantada, es un signo de hipertiroidismo en los niños o de exceso de tratamiento sustitutivo con tiroxina en los niños hipotiroideos.
- *Trastornos hereditarios* como el síndrome de Klinefelter (con cariotipo 47 XXY).

ACROMEGALIA

El aumento de la secreción de somatotropina en una edad posterior, después de la fusión de las epífisis óseas, causa acromegalia (fig. 3). La causa más probable es un adenoma hipofisario. Los signos clínicos son los siguientes:

- Rasgos faciales toscos.
- Engrosamiento de los tejidos blandos, por ejemplo, de los labios.
- Manos características en forma de pala.
- Mandíbula protruyente (prognatismo).
- Sudación.
- Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus.

Fig. 3 **Aspecto clínico de un paciente con acromegalia.**

Diagnóstico

La concentración de somatotropina en el plasma está elevada, pero la secreción de la somatotropina es episódica y también en respuesta al estrés, por lo que una única medición puede ofrecer resultados poco fiables. La prueba de tolerancia a la glucosa *per os*, habitualmente empleada para el estudio de la diabetes mellitus, también se usa en el diagnóstico de la acromegalia. Una persona sana experimenta una inhibición de la secreción de somatotropina en el plasma como respuesta a una sobrecarga de glucosa y ésta es la respuesta metabólica esperada de una hormona que regula principalmente las vías catabólicas del metabolismo. La concentración de somatotropina en el plasma en un paciente con acromegalia no disminuye en respuesta a la concentración de glucosa en el plasma elevada (fig. 4); en el mejor de los casos hay sólo una ligera caída de la concentración de somatotropina, y en algunos pacientes incluso se produce un aumento paradójico de esta concentración.

La concentración de factor de crecimiento insulinoide 1 en el plasma elevada confirma el diagnóstico de acromegalia. Las mediciones aisladas de esta concentración podrán sustituir en el futuro a la necesidad de mediciones múltiples de la concentración de somatotropina durante las pruebas de inhibición.

Cuando se estudia un tumor hipofisario es importante valorar si hay alteración en la secreción de otra hormona hipofisaria mediante una prueba combinada de función hipofisaria anterior (pág. 77).

Tratamiento

Los tumores secretores de somatotropina se pueden tratar de tres formas:

- Mediante cirugía.
- Con radioterapia.
- Con fármacos como octreótido (un análogo de la somatostatina) y bromocriptina.

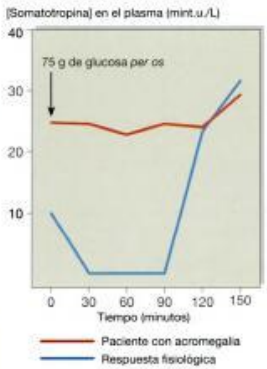


Fig. 4 **La respuesta de la secreción de somatotropina en una prueba de tolerancia a la glucosa *per os* en una persona sana y en un paciente con acromegalia.**

A veces los pacientes necesitan las tres formas de tratamiento. Clínicamente es difícil estar seguro del éxito del tratamiento. La evidencia bioquímica de recurrencia se puede monitorizar mediante la medición de la concentración de factor de crecimiento insulinoide 1 en el plasma y valorando la respuesta de la secreción de somatotropina a la prueba de tolerancia a la glucosa *per os* a diferentes intervalos.

Caso clínico 32

Jaime tiene 5 años de edad y es mucho más bajo que sus compañeros de clase en la escuela. Se ha monitorizado su velocidad de crecimiento y en el último año ha disminuido de forma evidente. Es un niño activo y en la exploración física tiene unas proporciones corporales propias de su edad. Su madre y su padre tienen una estatura media. Su edad ósea es la de un niño de 3 años.

- ¿Qué exámenes bioquímicos están indicados en el estudio de este niño?

Comentario en la página 155.

Nota clínica

En el estudio de un niño de aspecto normal con estatura baja, siempre hay que tener en cuenta la enfermedad celíaca. Este diagnóstico suele pasarse por alto.

Trastornos del crecimiento y acromegalia

- La deficiencia de somatotropina es una causa rara de estatura baja en los niños y se estudia solamente después de haber descartado otras causas.
- El diagnóstico de deficiencia de somatotropina se hace con la falta de aumento de la concentración de somatotropina en el plasma como respuesta a la administración de clonidina.
- El gigantismo en los niños es causado por un aumento de la secreción de somatotropina, generalmente debido a un tumor hipofisario. La acromegalia es la consecuencia del aumento de la secreción de somatotropina en los adultos.
- La ausencia de disminución de la concentración de somatotropina en el plasma en respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa *per os* es la prueba diagnóstica de la acromegalia.
- La concentración de factor de crecimiento insulinoide 1 en el plasma tiene valor en el diagnóstico de la acromegalia y la monitorización de su tratamiento.

Material protegido por derechos de autor

FISIOPATOLOGÍA TIROIDEA

INTRODUCCIÓN

La tiroxina y la triyodotironina se conocen en conjunto como hormonas tiroideas. Se sintetizan en la glándula tiroides mediante yodación y emparejamiento de dos moléculas de tirosina que se unen a una proteína compleja llamada tiroglobulina. La tiroxina tiene cuatro átomos de yodo, mientras que la triyodotironina tiene tres (fig. 1).

La glándula tiroides secreta mayoritariamente tiroxina, cuya concentración en el plasma es alrededor de 100 nmol/L. Los tejidos periféricos, especialmente el hígado y el riñón, desyodizan la tiroxina para producir aproximadamente las dos terceras partes de la triyodotironina circulante, con una concentración menor, de aproximadamente 2 nmol/L. La mayoría de las células es capaz de captar la tiroxina y desyodizarla a triyodotironina, que es más activa biológicamente. La triyodotironina se une a los receptores y mediatiza los efectos en los órganos diana de las hormonas tiroideas. En cambio, la tiroxina puede metabolizarse a triyodotironina inversa, que es biológicamente inactiva. Mediante la modulación de la producción relativa de triyodotironina y triyodotironina inversa, los tejidos pueden «ponerse a punto» respecto a las hormonas tiroideas. No se ha aclarado totalmente cómo se produce este proceso.

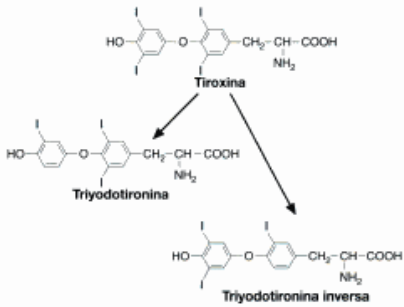


Fig. 1 **Estructuras químicas de la tiroxina, triyodotironina y triyodotironina inversa.**

ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son esenciales para la maduración y el metabolismo de todos los tejidos del organismo. Sus efectos sobre la maduración tisular se observan claramente en el hipotiroidismo congénito, un cuadro que, si no se trata antes de los 3 meses después del nacimiento, da lugar a una lesión cerebral permanente. Los niños hipotiroideos tienen un retraso de la maduración esquelética, estatura baja y pubertad retrasada.

Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo son diversos. Influyen sobre la síntesis y catabolismo de las proteínas y los glúcidos. En cuanto a los lípidos, un ejemplo del efecto de las hormonas tiroideas sobre su metabolismo es la observación de una concentración de colesterol en el plasma elevada en algunos pacientes hipotiroideos. Esto se debe a una reducción del metabolismo del colesterol a causa de una alteración en la regulación de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad en las membranas celulares hepáticas, con el consiguiente fracaso en la excreción de colesterol a través del intestino.

Transporte en el plasma

En el plasma, más del 99,95% de la tiroxina se transporta unido a proteínas. La globulina enlazante de tiroxina transporta el 70% de la tiroxina, la albúmina aproximadamente el 25% y la transtiretina (antes llamada prealbúmina) alrededor del 5%. Más del 99,95% de la triyodotironina es transportada por las mismas proteínas. Las concentraciones de tiroxina y triyodotironina no unidas a proteína son importantes para los efectos biológicos de las hormonas, incluyendo el control por retroacción sobre la hipófisis y el hipotálamo. Los cambios en la concentración de proteína enlazante de tiroxina complican la interpretación de los resultados de las hormonas tiroideas, por ejemplo, durante el embarazo.

Regulación de la secreción de las hormonas tiroideas

Los componentes del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides se esquematizan en la figura 2. La tirolibe-rina, un tripéptido, es secretada por el hipotálamo y a su vez causa la síntesis de una gran hormona glucoproteica, la tirotropina, por parte de la hipófisis anterior. La tirotropina estimula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. La producción de tirotropina está regulada mediante un control por retroacción por parte de las hormonas tiroideas, no unidas a proteína, circulantes. El conocimiento de estos datos básicos es esencial para la interpretación correcta de los resultados en el estudio de las enfermedades tiroideas. Recuerde:

- Si el tiroides de un paciente produce demasiadas hormonas tiroideas, se inhibe la tirotropina circulante.
- Si el tiroides no está secretando suficientes hormonas tiroideas, las concentraciones de tirotropina en el plasma serán muy altas en un intento de estimular la glándula para que aumente su secreción.

MAGNITUDES TIROIDEAS

Las magnitudes bioquímicas en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea se han conocido coloquialmente como «pruebas tiroideas». Las magnitudes de primera línea son la concentración de tirotropina y la concentración de tiroxina (ya sea la «total» o la no unida a proteína) en el plasma.

La medición de la concentración de tirotropina en el plasma es un buen ejemplo de cómo una mejor tecnología ha ayudado al diagnóstico y la monitorización de una enfermedad. Los primeros procedimientos de medida de la concentración de tirotropina eran incapaces de medir concentraciones bajas de esta hormona: los límites de detección de los procedimientos radioinmunológicos se superponían de forma significativa con el límite de referencia inferior de las personas sanas. Actualmente, existen procedimientos con un límite de detección muy baja que pueden detectar concentraciones de tirotropina mucho más bajas y es posible afirmar con un alto grado de certeza si la secreción de tirotropina es realmente inferior a la fisiológica.

A veces puede ser necesario conocer el transporte plasmático de hormonas tiroideas, ya sea midiendo la concentración de hormona no unida a proteína o la concentración de globulina enlazante

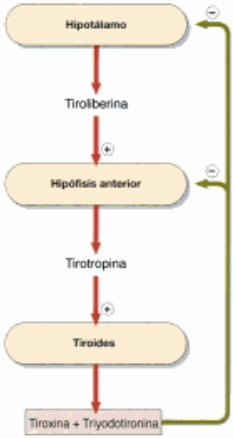


Fig. 2 **Esquema del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.**

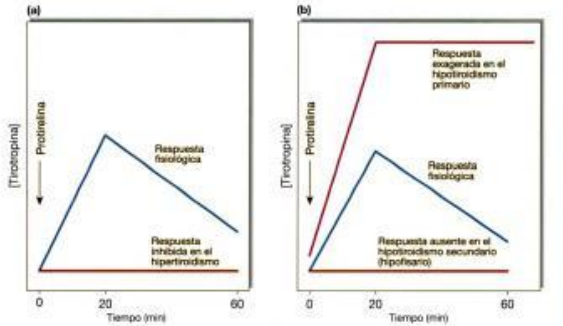


Fig. 3 **Respuestas hipofisarias a la protirelina (fármaco análogo a la tiroliberina). (a)** Empleada en el estudio del hipertiroidismo. **(b)** Empleda en el estudio del hipotiroidismo.

Fig. 4 **Una paciente con bocio.**

de tiroxina, para la valoración del estado tiroideo de un paciente.

Conocer la concentración de triyodotironina en el plasma es útil en algunos casos de hipertiroidismo, en los que esta concentración está elevada, pero no la de tiroxina.

La prueba de estimulación de la secreción de tirotropina con protirelina supone la inyección intravenosa de protirelina y la medición de la concentración de tirotropina en el plasma secretada en respuesta a la estimulación. La prueba se emplea de dos formas (fig. 3):

- *Estudio de trastornos hipofisarios* (págs. 76 a 77). Si la hipófisis no puede sintetizar tirotropina, hay una estimulación de la secreción de tirotropina inferior a lo normal.
- *Estudio de hipertiroidismo*. Si existe una concentración de tiroxina en el plasma elevada que inhibe la hipófisis, hay una respuesta de tirotropina alterada. La disponibilidad de procedimientos de medida de la concentración de tirotropina con una gran detectabilidad ha hecho que la prueba de estimulación de la secreción de tirotropina sea innecesaria en el diagnóstico del hipertiroidismo, excepto en los casos más complicados.

La concentración de autoanticuerpo contra los antígenos del tejido tiroideo en el plasma puede ser útil en el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad tiroidea autoinmune. La concentración de anticuerpo contra la microsomal tiroidea en el plasma puede ser útil en el hipotiroidismo y la concentración de anticuerpo estimulante del tiroides puede serlo en la tirotoxicosis.

BOCIO

Un bocio es una glándula tiroidea agrandada (fig. 4). Puede asociarse con hipofunción, hiperfunción o, también, concentraciones fisiológicas de hormonas tiroideas en el plasma. Ante esta presentación clínica, el laboratorio de bioquímica puede confirmar si un paciente es hipotiroideo, hipertiroideo o eutiroideo.

Caso clínico 33

Una mujer de 49 años de edad en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva es diagnosticada de un nódulo tiroideo. No se detecta ninguna linfadenopatía y clínicamente parece estar eutiroidea. Una gammagrafía con tecnecio revela la existencia de un nódulo «frío», y una ecografía demuestra que es quístico.
Los resultados bioquímicos en una muestra de suero son los siguientes:

[Tiroxina] (nmol/L)	[Tirotropina] (mint.u./L)
172	0,40

- Explique por qué está elevada la [tiroxina].
- ¿Qué otros exámenes deben realizarse en esta paciente?

Comentario en la página 155.

Nota clínica

Los trastornos tiroideos autoinmunes son relativamente frecuentes. Su presencia debe alertar al clínico sobre la posibilidad que se hayan pasado por alto otros trastornos autoinmunes, algunos de los cuales son poco frecuentes.
Éstos son algunos ejemplos:

- Diabetes mellitus insulinodependiente.
- Hipoparatiroidismo autoinmune.
- Insuficiencia gonadal primaria.
- Destrucción autoinmune de la corteza suprarrenal que causa enfermedad de Addison.
- Anemia perniciosa.
- Vitíligo.

Fisiopatología tiroidea

- La glándula tiroidea sintetiza, almacena y secreta las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina, que son importantes para el desarrollo y el metabolismo normales.
- La secreción de hormonas tiroideas está controlada principalmente por la tirotropina de la hipófisis anterior.
- La mayor parte de tiroxina y triyodotironina circula en el plasma unida a proteína. Sólo una pequeña proporción no está unida y es la biológicamente importante.
- El conocimiento de las concentraciones de tirotropina y tiroxina no unida a proteína puede ser necesario para la valoración del estado tiroideo de un paciente.
- Un paciente puede tener una enfermedad tiroidea grave, como un bocio grande o un cáncer tiroideo, y mantener concentraciones fisiológicas de hormonas tiroideas en el plasma.

Material protegido por derechos de autor

HIPOTIROIDISMO

SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos de hipotiroidismo son los siguientes:

- Letargia y cansancio.
- Intolerancia al frío.
- Aumento de peso.
- Sequedad y aspereza de la piel y el pelo.
- Ronquera.
- Relajación lenta de los músculos y los reflejos tendinosos.
- Muchos otros signos asociados incluyendo: anemia, demencia, estreñimiento, bradicardia, rigidez muscular, síndrome del túnel carpiano, infertilidad y galactorrea.

CAUSAS

Más del 90% de los casos de hipotiroidismo aparece como consecuencia de:

- Destrucción autoinmune de la glándula tiroides (enfermedad de Hashimoto).
- Tratamiento con radioyodo o cirugía del hipertiroidismo.

Otras causas más raras son las siguientes:

- Hipotiroidismo transitorio debido al tratamiento con fármacos, como el carbonato de litio.
- Deficiencia de tirotropina que puede ser un componente del panhipopituitarismo.
- Defectos congénitos como bloqueos en la biosíntesis de la tiroxina y la triyodotironina, o resistencia en el órgano diana a su acción.
- Deficiencia grave de yodo.

DIAGNÓSTICO

El hipotiroidismo está causado por una deficiencia de hormonas tiroideas. El hipotiroidismo primario es un fallo de la propia glándula tiroides y es uno de los problemas endocrinológicos que se encuentra con mayor frecuencia. La demostración de una concentración elevada de tirotropina en el plasma suele ser diagnóstica. El hipotiroidismo secundario, fracaso de la hipófisis para secretar tirotropina, es mucho menos frecuente. La deficiencia hipofisaria aislada de tirotropina es rara, pero la afectación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides puede suceder como consecuencia de cualquier enfermedad o lesión.

Los signos clínicos diferentes a los del hipotiroidismo pueden indicar la necesidad de estudiar la función hipofisaria (págs. 76-77) y la prueba de estimulación de la secreción de tirotropina con protirelina debe incluirse en el protocolo.

En la figura 1 se muestra una estrategia para el estudio bioquímico de la sospecha clínica de hipotiroidismo.

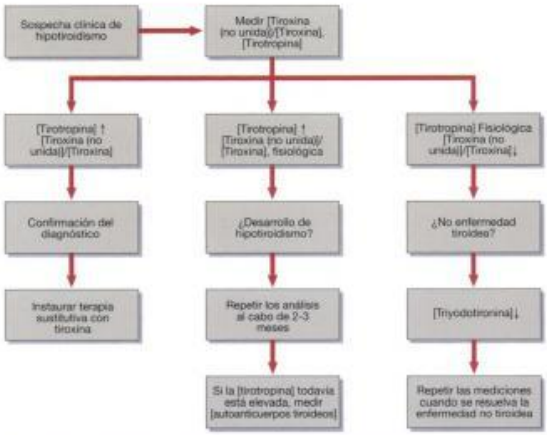

Sospecha clínica de hipotiroidismo
Medir [Tiroxina (no unida)/[Tiroxina], [Tirotropina]
[Tirotropina] ↑ [Tiroxina (no unida)/[Tiroxina]
[Tirotropina] ↑ [Tiroxina (no unida)/[Tiroxina], fisiológica
[Tirotropina] Fisiológica [Tiroxina (no unida)/[Tiroxina]↓
Confirmación del diagnóstico
¿Desarrollo de hipotiroidismo?
¿No enfermedad tiroidea?
Instaurar terapia sustitutiva con tiroxina
Repetir los análisis al cabo de 2-3 meses
[Triyodotironina]↓
Si la [tirotropina] todavía está elevada, medir [autoanticuerpos tiroideos]
Repetir las mediciones cuando se resuelva la enfermedad no tiroidea

Fig. 1 **Estrategia para el estudio bioquímico de una sospecha de hipotiroidismo.**

Fig. 2 **Una paciente antes y después del tratamiento efectivo de un hipotiroidismo primario.**

TRATAMIENTO

La terapia sustitutiva con tiroxina es el tratamiento de elección, ya que la hormona está disponible fácilmente en una forma estable pura y es barata. La monitorización de las concentraciones de tirotropina puede ser útil para valorar la adecuación del tratamiento. Cuando se ha establecido la dosis, el paciente debe mantener el tratamiento durante toda la vida (fig. 2).

La figura 3 muestra la necesidad de una monitorización cuidadosa del tratamiento. Este gráfico muestra los cambios en los resultados de la hormona tiroidea cuando una mujer hipertiroidea pasa a ser hipotiroidea después del tratamiento con radioyodo, y posteriormente resulta difícil estabilizarla con una dosis sustitutiva de tiroxina.

DETECCIÓN DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL

Los trastornos hipotiroideos congénitos aparecen con una frecuencia de un caso cada 4000 recién nacidos vivos (págs. 144-145). Si se diagnostica en una edad precoz, se puede administrar hormona tiroidea sustitutiva y se puede conseguir un desa-

Material protegido por derechos de autor

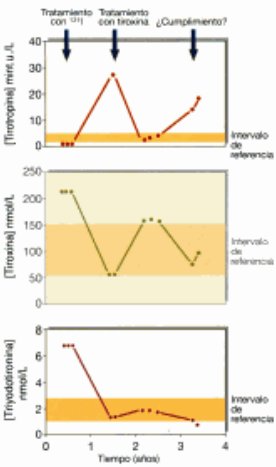


Fig. 3 **Monitorización bioquímica de un paciente durante el tratamiento de una enfermedad tiroidea.** Esta mujer de 55 años de edad fue diagnosticada primero de un hipertiroidismo y recibió tratamiento con yodo radiactivo. Pasó a tener un hipotiroidismo intenso y recibió tratamiento con tiroxina. La concentración de tiroxina en el plasma indicaba al principio una terapia sustitutiva efectiva, pero posteriormente indica que es deficiente. Es posible que no esté tomando regularmente el medicamento.

rrollo fisiológico. Los retrasos en el tratamiento dan lugar a cretinismo (pág. 144). La concentración de tirotropina elevada, medida en gotas de sangre sobre papel, es diagnóstica de trastornos del propio tiroides, es decir, hipotiroidismo neonatal primario. Este examen no descubre la disfunción hipofisaria en el recién nacido.

ENFERMEDAD NO TIROIDEA

En la persona sana, el principal factor que regula la concentración de tirotropina en el plasma es el control por retroacción de la tiroxina sobre la hipófisis, y en menor medida sobre el hipotálamo. También intervienen otros factores. Existe un ritmo diurno con un máximo de concentración de tirotropina en el plasma alrededor del mediodía, siendo la concentración aproximadamente el 30% más alta que a medianoche, cuando está en su valor más bajo. En la enfermedad sistémica la regulación de la secreción de tirotropina, tiroxina y triyodotironina, y el metabolismo subsiguiente de las hormonas tiroideas, está alterada. Cantidades aumentadas de tiroxina se convierten en la biológicamente inactiva triyodotironina inversa más que en triyodotironina. La reducción resultante de la actividad de la hormona tiroidea no da lugar a un incremento de la concentración de tirotropina en el plasma. La secreción de tirotropina también está inhibida y, por tanto, está inhibida la secreción de tiroxina y triyodotironina por parte de la glándula tiroides.

Las concentraciones de las proteínas transportadoras también disminuyen. Una concentración de albúmina y de transtiretina en el plasma disminuidas son signos clásicos de la respuesta metabólica a la enfermedad, y el aumento de las concentraciones de los ácidos grasos no esterificados favorece su competencia con la tiroxina y la triyodotironina por los sitios de unión a las proteínas.

Estos cambios se producen en pacientes con concentración de tiroxina y triyodotironina en el plasma bajos, y si se solicita la medición de magnitudes tiroideas, los resultados pueden interpretarse equivocadamente. Un patrón típico de enfermedad no tiroidea puede ser:

[Tiroxina]	*[Triyodotironina]*	*[Tirotropina]*
nmol/L	*nmol/L*	*mint.u./L*
44	*0,6*	*5,1*

Estos resultados se han obtenido en un hombre con pancreatitis aguda. En el hipotiroidismo en curso la concentración de triyodotironina en el plasma se mantiene dentro de los valores de referencia. Cuando la concentración de globulina enlazante de tiroxina en el plasma está disminuida, las concentraciones de tiroxina y triyodotironina caen paralelamente. Una concentración de triyodotironina baja se debe de forma casi invariable a la presencia de una enfermedad no tiroidea.

Este cuadro también se conoce como «síndrome de la concentración de triyodotironina baja». El mensaje es sencillo: las magnitudes tiroideas no deben medirse en pacientes que padecen una enfermedad aguda a menos que exista una buena razón clínica para sospechar que un hipotiroidismo subyacente es un rasgo principal de su enfermedad. La medición de magnitudes tiroideas debe posponerse hasta después de la fase aguda. Los pacientes con resultados de enfermedad no tiroidea no deben recibir tiroxina hasta que no haya evidencia de que les beneficiará.

Caso clínico 34

El estudio de una mujer de 63 años de edad con una angina de esfuerzo pone de manifiesto una concentración de tirotropina en el plasma de 96 mint.u./L y una concentración de tiroxina en el plasma de 23 nmol/L. El electrocardiograma muestra evidencias de isquemia, pero no es diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Los nuevos exámenes bioquímicos son los siguientes:

[Colesterol]	[Creatina-cinasa]	[Aspartato-aminotransferasa]
(mmol/L)	—— µkat/L ——	
9,3	4,83	0,58

- ¿Cómo deben interpretarse estos resultados?

Comentario en la página 155.

Nota clínica

Los pacientes con hipotiroidismo grave deben ser tratados inicialmente con dosis muy bajas de tiroxina: 25 µg (es decir, 0,025 mg) cada día. A dosis más altas, los pacientes tienen un riesgo aumentado de presentar angina o sufrir infarto agudo de miocardio. La dosis debe incrementarse lentamente durante varios meses hasta que el paciente está eutiroideo.

Hipotiroidismo

- El hipotiroidismo es frecuente y suele ser debido a la destrucción de la glándula tiroidea por una enfermedad autoinmune, cirugía o tratamiento con yodo radiactivo.
- El hipotiroidismo primario se confirma por una concentración de tirotropina en el plasma elevada.
- La prueba de estimulación de la secreción de tirotropina con protirelina se emplea para estudiar el hipotiroidismo secundario debido a causas hipofisarias o hipotalámicas.
- El hipotiroidismo se trata con terapia sustitutiva con tiroxina y esto se monitoriza midiendo la concentración de tirotropina en el plasma.
- Los pacientes con enfermedad no tiroidea grave pueden mostrar anomalías aparentes en la concentración de tiroxina en el plasma, lo que se conoce como el «síndrome de la concentración de triyodotironina baja» o patrón de resultados de enfermedad no tiroidea.

HIPERTIROIDISMO

La tirotoxicosis aparece cuando los tejidos están expuestos a concentraciones elevadas de hormonas tiroideas. Si se emplea correctamente, el término «hipertiroidismo» se refiere a la hiperactividad de la glándula tiroides, aunque la tirotoxicosis también puede suceder por la ingestión excesiva de tiroxina o, raramente, por una estimulación hipofisaria aumentada del tiroides.

SIGNOS CLÍNICOS

Los signos clínicos del hipertiroidismo pueden ser intensos y son los siguientes:

- Pérdida de peso a pesar de tener un apetito normal.
- Sudación e intolerancia al calor.
- Fatiga.
- Palpitaciones: taquicardia sinusal o fibrilación auricular.
- Agitación y temblor.
- Debilidad muscular generalizada; miopatía proximal.
- Angina e insuficiencia cardíaca.
- Diarrea.
- Oligomenorrea e infertilidad.
- Bocio.
- Retracción palpebral y exoftalmos.

CAUSAS

El hipertiroidismo puede derivar de:

- Enfermedad de Graves, bocio tóxico difuso.
- Bocio multinodular tóxico.
- Adenoma tóxico solitario.
- Tiroiditis.
- Administración exógena de yodo y fármacos que contienen yodo, por ejemplo, amiodarona.
- Ingestión excesiva de tiroxina y triyodotironina.

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo y se trata de una enfermedad autoinmune en la que los anticuerpos contra el receptor de la tirotropina en la superficie de las células tiroideas parecen imitar la acción de la hormona hipofisaria. Faltan los controles reguladores de la síntesis y secreción de tiroxina. La secreción hipofisaria de tirotropina está completamente inhibida por las altas concentraciones de hormonas tiroideas en el plasma.

Aunque la retracción palpebral que suele observarse en la enfermedad de Graves (fig. 3) se debe a los efectos de la elevada concentración de las hormonas tiroideas, no todos los signos oculares son causados por este mecanismo. El tiroides y el músculo orbitario pueden tener un antígeno común que es reconocido por los autoanticuerpos circulantes. El proceso inflamatorio en el ojo puede dar lugar a un exoftalmos grave. Esto puede ocurrir incluso en el paciente eutiroideo.

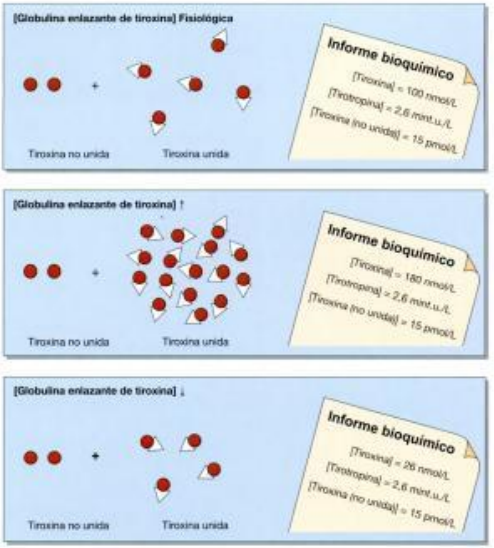


Fig. 1 **Interpretación de los valores de las magnitudes tiroideas cuando cambia la concentración de globulina enlazante de tiroxina.**

DIAGNÓSTICO

La demostración de una concentración de tirotropina en el plasma disminuida y una concentración de tiroxina en el plasma aumentada confirma el diagnóstico de hipertiroidismo primario. En particular, el hallazgo que la tirotropina es indetectable con uno de los procedimientos de medida que poseen una gran detectabilidad para esta hormona indica que el paciente sintomático tiene un hipertiroidismo primario.

A veces, la confirmación bioquímica de una sospecha de hipertiroidismo es mucho más difícil. La concentración de tiroxina en el plasma no refleja siempre el estado metabólico, debido a los cambios en la concentración de la proteína transportadora. Durante el embarazo, los estrógenos circulantes elevados causan estimulación de la síntesis de la globulina enlazante de tiroxina en el hígado. La concentración de tiroxina estará por encima del intervalo de referencia, aunque la de tiroxina no unida a proteína estará dentro de su intervalo fisiológico (fig. 1). La deficiencia congénita de globulina enlazante de tiroxina también puede causar confusión al medir la concentración de hormonas tiroideas en el plasma, incluso si no se sospecha enfermedad tiroidea (fig. 1). La deficiencia de globulina enlazante de tiroxina se encuentra con mucha menor frecuencia que su aumento.

Se ha indicado que la concentración de tiroxina no unida a proteína en el plasma puede emplearse como magnitud bioquímica de primera línea para la

Tabla 1 **Valores de las magnitudes tiroideas durante el embarazo**

Paciente	[Tiroxina] nmol/L (55-144)	[Triyodotironina] nmol/L (0,9-2,8)	[Tirotropina] mint.u./L (0,35-5,0)	[Globulina enlazante de tiroxina] mg/L (12-30)	[Tiroxina (no unida)] pmol/L (9-24)	Comentario
1	130	2,0	3,4	25	18	Eutiroidea
2	175	3,6	1,1	35	14	Eutiroidea, embarazada
3	190	5,0	< 0,05	36	30	Hipertiroidea, embarazada

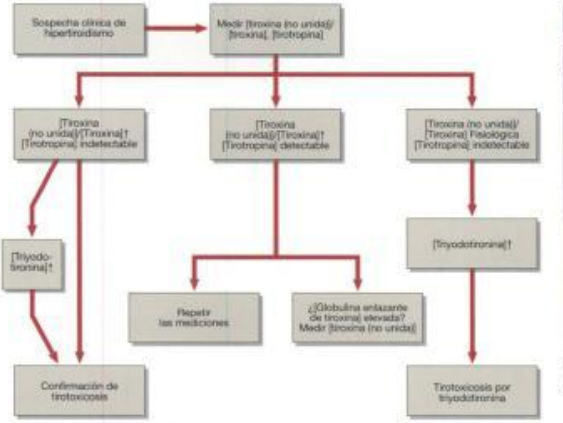

Sospecha clínica de hipertiroidismo
Medir [tiroxina (no unida)/ tiroxina], [tirotropina]
[Tiroxina (no unida)]/[Tiroxina]↑ [Tirotropina] indetectable
[Tiroxina (no unida)]/[Tiroxina]↑ [Tirotropina] detectable
[Tiroxina (no unida)]/ [Tiroxina] Fisiológica [Tirotropina] indetectable
[Triyodotironina]↑
[Triyodotironina]↑
Repetir las mediciones
¿[Globulina enlazante de tiroxina] elevada? Medir [tiroxina (no unida)]
Confirmación de tirotoxicosis
Tirotoxicosis por triyodotironina

Fig. 2 **Estrategia** para **el estudio bioquímico de la sospecha de hipertiroidismo.**

Fig. 3 **Retracción** palpebral **y exoftalmos en una paciente con** enfermedad **de Graves.**

disfunción tiroidea. Sin embargo, la concentración de tirotropina en el plasma es una magnitud más apropiada porque la secreción hipofisaria de tirotropina es muy sensible a los cambios en la concentración de tiroxina no unida a proteína. La concentración de tiroxina no unida a proteína carece de valor en el diagnóstico cuando las proteínas transportadoras están alteradas, por ejemplo, durante el embarazo, en mujeres que toman anovulatorios y en pacientes que padecen un síndrome nefrótico (tabla 1).

En algunos pacientes con signos clínicos de hipertiroidismo, la concentración de tiroxina está dentro del intervalo de referencia. Las exploraciones posteriores demuestran una concentración de triyodotironina en el plasma elevada. Esto se denomina «toxicosis» por triyodotironina. En estos pacientes la tirotropina es indetectable.

En la figura 2 se muestra una estrategia para el estudio bioquímico de una sospecha de hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

Hay tres métodos de tratamiento de la enfermedad de Graves:

- *Fármacos antitiroideos* (como carbimazol y propiltiouracilo). Tienen su principal indicación en los pacientes más jóvenes.
- *Radioyodo.* El tratamiento con ^{131}I suele emplearse en pacientes ancianos. La mayoría requiere a veces tratamiento sustitutivo con tiroxina. De esta forma las magnitudes tiroideas deberían medirse regularmente para detectar un hipotiroidismo en curso.
- *Cirugía.* Muchos pacientes que son sometidos a una tiroidectomía subtotal pueden precisar después terapia sustitutiva con tiroxina. A veces las glándulas paratiroides pueden ser dañadas y el paciente puede estar hipocalcémico después de la intervención debido a la falta de paratirina.

Las magnitudes tiroideas son importantes en la monitorización de los tres tipos de tratamiento. En estos casos, hay que recordar que han de pasar varias semanas antes de que los efectos tisulares de las hormonas tiroideas reflejen exactamente su concentración en el plasma.

Caso clínico 35

Una mujer de 28 años de edad con tirotoxicosis ha recibido dos tandas de carbamizol. Los resultados de una visita reciente a la consulta endocrinológica son los siguientes:

[Tirotropina]	[Tiroxina]
mint.u./L	nmol/L
< 0,05	210

- ¿Qué ha ocurrido?
- ¿Qué otra magnitud bioquímica sería útil ahora?

Comentario en la página 155.

Nota clínica

Los pacientes tirotóxicos ancianos no suelen mostrar muchos de los signos clínicos del hipertiroidismo. Esto se denomina «hipertiroidismo apático». La fibrilación auricular idiopática aislada puede ser la única manifestación en algunos pacientes. Otros pueden presentar pérdida de masa corporal que puede dar lugar a ansiedad y una búsqueda sin éxito de una enfermedad neoplásica.

Hipertiroidismo

- Una enfermedad autoinmune es la causa más frecuente de hipertiroidismo.
- El diagnóstico se confirma por una concentración de tirotropina en el plasma disminuida y una concentración de tiroxina en el plasma elevada, aunque en los casos difíciles puede ser necesario conocer las concentraciones de triyodotironina, tiroxina no unida a proteína y globulina enlazante de tiroxina.
- El tratamiento del hipertiroidismo se realiza con fármacos antitiroideos, terapia con yodo radiactivo o tiroidectomía parcial. Las concentraciones de tirotropina y tiroxina en el plasma se emplean para monitorizar la evolución después de estos tratamientos.

Material protegido por derechos de autor

FISIOPATOLOGÍA SUPRARRENAL

Las hormonas de las glándulas suprarrenales son esenciales para la supervivencia. La corteza suprarrenal es la fuente de las dos hormonas esteroideas importantes, aldosterona y cortisol (fig. 1). La médula suprarrenal es embriológica e histológicamente diferente de la corteza, y forma parte del sistema nervioso simpático. Las células medulares sintetizan, almacenan y secretan adrenalina, junto con noradrenalina y dopamina. Las hormonas medulares suprarrenales se comentan posteriormente en las páginas 126-127.

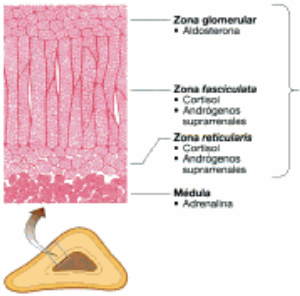


Fig. 1 **Histología de la glándula suprarrenal.**

CORTISOL

El cortisol se produce en la zona *fasciculata* y la zona *reticularis* de la corteza suprarrenal, el producto final de una cascada de hormonas que fabrica el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (fig. 2). La corticoliberina es secretada por el hipotálamo bajo la influencia de factores cerebrales. La corticotropina es secretada por la hipófisis anterior bajo el control de la corticoliberina para mantener las zonas fascicular y reticular de la corteza suprarrenal y para estimular la secreción de cortisol. La secreción hipotalámica de corticoliberina y la secreción hipofisaria de corticotropina son moduladas por el cortisol en circuitos de control por retroacción negativa.

Las células de la corteza suprarrenal tienen muchos receptores de lipoproteínas de baja densidad en su superficie. Esto les permite captar colesterol rápidamente, a partir del cual se sintetizan las hormonas esteroideas suprarrenales (fig. 3). Las glándulas suprarrenales también son capaces de sintetizar cortisol a partir de acetato, aunque esto parece tener una importancia menor.

La conversión de colesterol a pregnenolona es la primera etapa en la biosíntesis de cortisol; esta conversión es estimulada por la corticotropina. La biosíntesis a partir de cortisol con pregnenolona supone la acción de una reductasa/isomerasa específica y tres enzimas monoxidasas de esteroide separadas. Se han caracterizado defectos heredados de todas estas enzimas.

El cortisol es una hormona importante con efectos en la mayor parte de los tejidos del organismo. Desempeña un papel principal en el metabolismo al favorecer la descomposición de las proteínas en el músculo y el tejido conjuntivo y la liberación de glicerol y ácidos grasos no esterificados del tejido adiposo. De esta forma, el cortisol proporciona los sustratos necesarios para la neoglucogénesis que estimula en el hígado.

Los esteroides naturales o sintéticos con efectos similares al cortisol se denominan glucocorticoides. Estos compuestos pueden actuar como agentes antiinflamatorios o inmunosupresores. Los glucocorticoides sintéticos han encontrado aplicaciones terapéuticas en una amplia gama de situaciones clínicas, por ejemplo, asma y trastornos del tejido conjuntivo.

ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Las zonas fascicular y reticular de la corteza suprarrenal también producen andrógenos –androstenodiona, deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona. Estos compuestos probablemente deben su actividad androgénica a la conversión periférica en testosterona. En las mujeres, la corteza suprarrenal es una fuente importante de andrógenos, pero en los hombres adultos esta

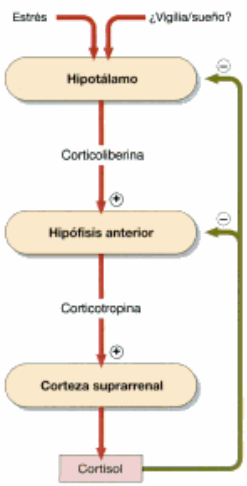


Fig. 2 **El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.**

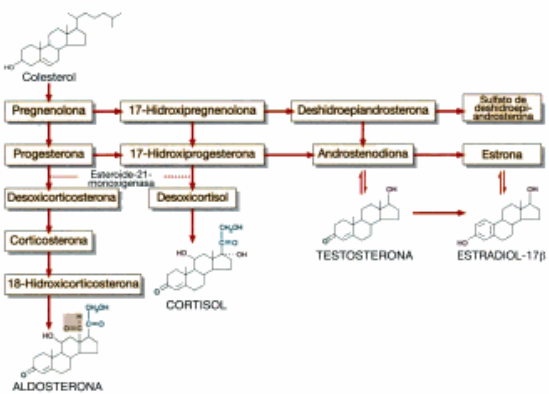


Fig. 3 **Vías del metabolismo esteroideo.**

Material protegido por derechos de autor

fuente es insignificante en comparación con la testosterona fabricada por los testículos.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL

La secreción de cortisol fluctúa ampliamente a lo largo del día, y la medición de magnitudes plasmáticas aisladas tiene poco valor en la práctica clínica. Hay un ritmo diurno marcado. Las pruebas funcionales de la secreción de cortisol, que suponen la estimulación de la corteza suprarrenal con tetracosáctida o de estimulación o supresión de todo el eje, forman una parte importante de los estudios de la hipo o la hiperfunción suprarrenal y se comentan en las siguientes páginas.

ALDOSTERONA

La aldosterona se produce exclusivamente en la zona glomerular y está controlada principalmente por el sistema renina-angiotensina (pág. 15). La vía metabólica de la síntesis de aldosterona tiene muchas de las enzimas implicadas en la biosíntesis de cortisol. En la zona glomerular falta la esteroide-17α-monoxigenasa y tiene las enzimas adicionales corticosterona-18-monoxigenasa y 18-hidroxicorticosterona deshidrogenasa necesarias para la síntesis de aldosterona.

Otros factores, incluyendo la corticotropina, también participan en la regulación de la síntesis de aldosterona. La aldosterona es responsable de promover la reabsorción de ion sodio y la excreción de ion potasio en el riñón.

Un esteroide natural o simético con actividad similar a la aldosterona se denomina mineralcorticoide. Todos los esteroides 21-hidroxilados tienen efectos mineralcorticoides en diversos grados.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita es el resultado de un defecto enzimático hereditario en la biosíntesis de corticoides. Las suprarrenales no pueden secretar cortisol y las alteraciones electrolíticas pueden suponer hiponatremia e hipercaliemia graves si la biosíntesis de aldosterona también está afectada. Si el trastorno no se diagnostica rápidamente el niño afectado puede morir.

Debido a la falta de cortisol, no existe el control por retroacción negativa sobre la hipófisis y la secreción de corticotropina sigue estimulando la biosíntesis de esteroides (fig. 3). Los precursores del cortisol se secretan en grandes cantidades y su naturaleza depende de la enzima que falta. La esteroide-21-monoxigenasa es la enzima deficitaria en el 95% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita. En este caso se secretan grandes cantidades de 17-hidroxiprogesterona. Las concentraciones en el plasma elevadas son diagnósticas ya a los 2 días después del nacimiento. La estimulación aumentada de la producción de andrógenos suprarrenales puede causar virilización en las niñas y pubertad precoz en los niños.

Una variante de este cuadro, la forma de inicio tardío, se presenta con irregularidad menstrual e hirsutismo en mujeres jóvenes. Esto es probablemente el resultado de un defecto enzimático parcial.

Nota clínica

El estrés es el estímulo más importante para la secreción de corticotropina y, junto con el ritmo de corticotropina inducido por el ciclo vigilia/sueño, se superpone a los mecanismos de control por retroacción negativa. Como resultado, cuando se estudian alteraciones en la secreción corticotropina/cortisol, es esencial eliminar el estrés (p. ej., debido a enfermedad o traumatismo) y asegurar que se ha establecido un ciclo normal de vigilia/sueño.

RELACIÓN DE LA CORTEZA Y LA MÉDULA SUPRARRENAL

Para la supervivencia de un organismo multicelular es esencial que el líquido extracelular que baña los tejidos esté circulando continuamente de forma que los nutrientes puedan ser aportados a las células y los productos de desecho puedan ser retirados de su entorno. La médula suprarrenal y los dos sistemas enzimáticos independientes de la corteza suprarrenal actúan en armonía para asegurar que esto ocurra. La adrenalina y la noradrenalina a través de sus efectos inotrópicos sobre el corazón y sus acciones vasoconstrictoras sobre las arteriolas mantienen la presión arterial y facilitan la perfusión tisular. El cortisol facilita la síntesis de adrenalina y potencia sus efectos vasopresores. El cortisol también es necesario para la excreción eficiente de agua en el riñón. La aldosterona, mediante su acción que promueve la reabsorción de ion sodio, mantiene el volumen extracelular.

Caso clínico 36

Un hombre de 40 años de edad es estudiado por un dolor musculosquelético intenso. De forma inesperada se obtuvieron los siguientes resultados bioquímicos en una muestra de suero:

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatinina]
		mmol/L			µmol/L
130	6,1	90	17	7,6	150

- Sugiera un diagnóstico probable.
- ¿Qué otras pruebas bioquímicas serán útiles en el estudio de este paciente?

Comentario en la página 155.

Fisiopatología suprarrenal

- Las glándulas suprarrenales comprenden tres sistemas hormonales separados:
  - La zona glomerular, que secreta aldosterona.
  - Las zonas fasciculata y reticularis, que secretan cortisol y los andrógenos suprarrenales.
  - La médula suprarrenal, que secreta adrenalina.
- Los esteroides con actividad similar al cortisol se conocen como glucocorticoides; son potentes reguladores metabólicos e inmunosupresores.
- Los esteroides con actividad similar a la aldosterona se denominan mineralcorticoides; favorecen la retención renal de ion sodio.
- Las concentraciones de esteroides suprarrenales en el plasma oscilan enormemente. Por tanto, las mediciones aisladas tienen un escaso valor en la clínica y las pruebas funcionales se emplean ampliamente para el diagnóstico.
- La hiperplasia suprarrenal congénita es un defecto enzimático hereditario de la síntesis de corticoides que puede ser fatal si no se diagnostica precozmente.
- La deficiencia de esteroide-21-monoxigenasa es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. El hallazgo de una concentración de 17-hidroxiprogesterona en el plasma elevada confirma el diagnóstico.

Material protegido por derechos de autor

HIPOFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La insuficiencia suprarrenal aguda es un trastorno raro que, si no se reconoce, es potencialmente fatal. Debido a su baja incidencia suele pasarse por alto como posible diagnóstico. Es relativamente fácil tratar una vez que se ha efectuado el diagnóstico, y los pacientes pueden llevar una vida normal. Los signos clínicos de insuficiencia suprarrenal se muestran en la figura 1.

Anteriormente, la destrucción de la glándula suprarrenal se debía a menudo a la tuberculosis; actualmente la enfermedad autoinmune es la principal causa de insuficiencia suprarrenal primaria. Puede estar afectada la producción de cortisol y de aldosterona. La insuficiencia secundaria para producir cortisol es más frecuente. Habitualmente, se debe a una supresión de larga duración y a la afectación subsiguiente del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por la administración terapéutica de corticoides. Las causas de insuficiencia suprarrenal se resumen en la figura 2.

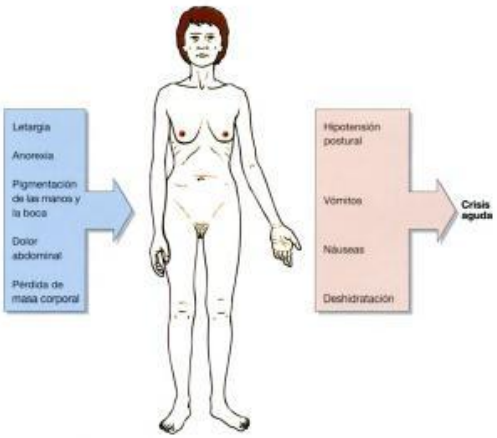


Fig. 1 **Signos de insuficiencia corticosuprarrenal.**

Signos bioquímicos

Además de las observaciones clínicas, una serie de resultados bioquímicos pueden apuntar hacia la insuficiencia corticosuprarrenal. Éstos son hiponatremia, hipercalcemia y aumento de la concentración de urea en el plasma, y pueden observarse en muchos pacientes con enfermedad de Addison.

En la insuficiencia suprarrenal primaria, los pacientes están hiponatrémicos por dos motivos. La falta de aldosterona da lugar a una pérdida patológica de ion sodio por el riñón que origina una contracción del volumen del líquido extracelular, causando hipotensión e insuficiencia prerrenal. Los pacientes pueden presentar una disminución de ion sodio y una retención de ion potasio que pongan en peligro su vida debido a la deficiencia de aldosterona. La hipovolemia y la hipotensión estimulan la secreción de vasopresina, causando así retención hídrica. En ausencia de cortisol, la capacidad del riñón para excretar una sobrecarga de agua está alterada, lo que produce hiponatremia. Sin embargo, globalmente, el agua corporal total está reducida y esto se refleja en un incremento de la concentración de urea en el plasma.

La falta de control por retroacción negativa de cortisol en la hipófisis anterior da lugar a una secreción excesiva de corticotropina. La estructura de esta hormona contiene parte de la secuencia aminoácida de la hormona estimulante de los melanocitos. Cuando existe secreción excesiva de corticotropina, los pacientes pueden mostrar oscurecimiento de la piel y las membranas mucosas.

Diagnóstico

Si se sospecha que un paciente padece una insuficiencia suprarrenal, es esencial asegurar que tenga una ingestión adecuada de ion sodio mientras se realizan las exploraciones. La concentración de aldosterona en el plasma no desempeña ningún papel en el diagnóstico inicial de la insuficiencia suprarrenal, tampoco deben hacerse mediciones aisladas de la concentración de cortisol en el plasma, que suelen ser equívocas.

La prueba corta de estimulación de la secreción de cortisol con tetracosáctida indica la capacidad de la corteza suprarrenal para responder a la corticotropina (fig. 3). La tetracosáctida, un análogo sintético de la corticotropina, se administra por vía endovenosa, a una dosis de 0,25 mg. El aumento de la concentración de cortisol en el plasma se determina después de 30 min.

Normalmente, el valor en reposo está dentro del intervalo de referencia (280-720 nmol/L a las 08:00-10:00 de la mañana). Una concentración basal aceptable es superior a 225 nmol/L. Debe haber un incremento de más de 200 nmol/L después de administrar la tetracosáctida y el valor final debe ser superior a 500 nmol/L. Deben cumplirse todos los criterios. El incumplimiento de *cualquiera* de

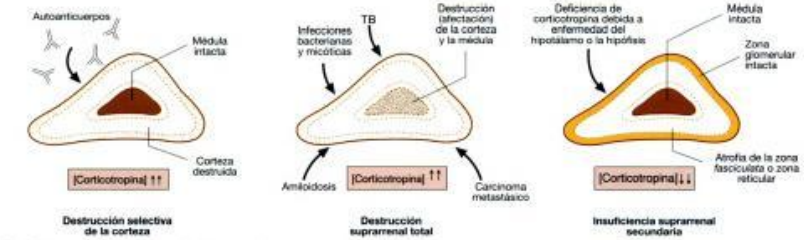


Fig. 2 **Causas de insuficiencia corticosuprarrenal.**

Material protegido por derechos de autor

los criterios es índice de una función corticosuprarrenal inadecuada. Una respuesta fisiológica a la prueba con tetracosáctida excluye una hipofunción primaria. Una concentración de corticotropina elevada confirma el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria en un paciente con una respuesta alterada a la prueba con tetracosáctida.

Los pacientes con respuestas equívocas a la prueba coeta con tetracosáctida pueden volver a estudiarse después de la estimulación de la corteza suprarrenal con tetracosáctida en una forma farmacéutica de acción prolongada. Esta sustancia de acción prolongada (1 mg) se administra por vía intramuscular cada día y durante 3 d. El cuarto día se realiza una prueba corta con tetracosáctida como antes. Si los criterios fisiológicos de la prueba se cumplen completamente en la segunda ocasión, la insuficiencia suprarrenal no es de causa primaria. Este resultado apunta hacia una insuficiencia suprarrenal secundaria.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se puede estudiar realizando una prueba de tolerancia a la insulina. Los detalles y riesgos de esta prueba se han descrito anteriormente (pág. 77).

Tratamiento

Cuando se ha diagnosticado la insuficiencia suprarrenal, los pacientes deben iniciar un tratamiento sustitutivo de por vida con esteroides. Una pauta normalizada para adultos consiste en 30 mg de hidrocortisona cada día en dosis fraccionadas, con la adición del mineralocorticoide α-fludrocortisona, si es necesario.

DEFICIENCIA AISLADA DE ALDOSTERONA

El analdosteronismo es raro y puede ser debido a una lesión suprarrenal, como un defecto de la corticosterona-18-monoxigenasa, o a una deficiencia primaria de renina, como en el paciente anefro (sin riñón).

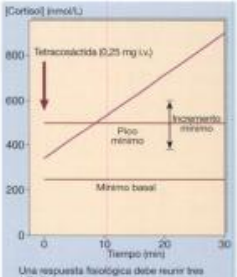


Fig. 3 **Respuestas a la prueba con tetracosáctida.** El fármaco se administra por vía intravenosa después de haber obtenido muestras basales de sangre.

Nota clínica

La insuficiencia suprarrenal primaria tiene un inicio insidioso. La palidez es un signo característico, con piel seca y descamativa y con pigmentación sobre todo en los pliegues palmares y los puntos de presión (fig. 4). Los pacientes pueden estar asintomáticos con una hipercalcemia o hiponatremia aparentemente aisladas. La enfermedad de Addison debe considerarse siempre como un posible diagnóstico en los pacientes con una concentración de ion potasio en el plasma aumentada, especialmente si no tienen insuficiencia renal.

Fig. 4 **Pliegues cutáneos pigmentados en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria.**

Caso clínico 37

Una mujer de 31 años de edad ingresa en una sala quirúrgica con una historia de 2 días de dolor abdominal y vómitos. La presión arterial es 110/65 mmHg y el pulso 88 latidos por min y es regular. Se establece un diagnóstico provisional de obstrucción intestinal. Al ingreso, los datos bioquímicos son los siguientes:

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatinina]
		mmol/L			μmol/L
128	6,1	92	18	10,8	180

Se le administran 1,5 L de NaCl 0,15 mol/L (suero fisiológico) por vía intravenosa, durante toda la noche, y a la mañana siguiente el cuadro ha desaparecido. La concentración de ion sodio en el plasma ha aumentado hasta 134 mmol/L y la de ion potasio ha caído hasta 4,8 mmol/L. Al revisar la historia, se encuentra que ha estado mal durante varios meses, con pérdida de masa corporal y anorexia. Se observa que está pigmentada.

Se realiza una prueba corta con tetracosáctida y la concentración de cortisol en el plasma es inferior a 60 nmol/L antes y después de una inyección intravenosa de 0,25 mg del producto.

- Sugiera el diagnóstico.
- ¿Cómo se pueden explicar los cambios en las concentraciones de los iones sodio y potasio?

Comentario en la página 155.

Hipofunción de la corteza suprarrenal

- La insuficiencia corticosuprarrenal es rara, pero pone en peligro la vida.
- La incapacidad de la corteza suprarrenal para producir cortisol y aldosterona puede deberse a enfermedades autoinmunes o infiltrativas.
- La prueba con tetracosáctida se emplea para el diagnóstico de la insuficiencia corticosuprarrenal primaria.
- La prueba de tolerancia a la insulina se emplea en el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria que puede dar lugar a insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.
- El punto principal del tratamiento es el mantenimiento de la ingestión de ion sodio y la terapia sustitutiva hormonal adecuada.

Material protegido por derechos de autor

HIPERFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

La hiperfunción de la corteza suprarrenal se puede tratar correctamente en términos de sobreproducción de sus tres productos principales:

- Cortisol.
- Andrógenos suprarrenales.
- Aldosterona.

EXCESO DE CORTISOL

Una exposición excesiva prolongada de los tejidos corporales al cortisol o a cualquier otro glucocorticoide da lugar al síndrome de Cushing. Es uno de los diagnósticos endocrinológicos más difíciles de hacer. Este cuadro es relativamente raro y es posible que un médico de familia no atienda ningún caso en toda su vida profesional. Los principales signos clínicos del síndrome de Cushing se muestran en la figura 1.

En cualquier estudio del síndrome de Cushing el médico debe plantearse dos preguntas:

- «¿El paciente tiene realmente un síndrome de Cushing?» La posibilidad que un paciente pueda tener un síndrome de Cushing suele aumentar porque son obesos o hipertensos, condiciones que se encuentran en una proporción alta en la población. Los estudios iniciales excluyen en la mayoría de los casos el diagnóstico de síndrome de Cushing.
- Cuando se ha establecido el diagnóstico de síndrome de Cushing, se puede plantear una segunda cuestión: «¿Cuál es la causa del exceso de secreción de cortisol?» Las pruebas empleadas en el diagnóstico diferencial son distintas de las que se emplean para confirmar la presencia de sobreproducción de cortisol.

Confirmación del diagnóstico

El síndrome de Cushing yatrogénico debe diagnosticarse a partir de la historia del paciente y la exploración física. El esteroide puede haberse tomado por vía oral, inhalación o aplicación tópica. El síndrome de Cushing yatrogénico no se volverá a comentar en esta sección.

El cortisol, secretado en exceso por la corteza suprarrenal, supera pronto la capacidad disponible de la proteína plasmática transportadora: globulina enlazante de cortisol. El cortisol no unido a proteína se filtra pronto hacia la orina. La excreción de cortisol en orina de 24 h o el cociente entre las concentraciones de cortisol y creatininio en una muestra de orina de primera hora de la mañana son las magnitudes que deben medirse inicialmente en un paciente en el que se sospecha una hiperfunción corticosuprarrenal. La segunda magnitud se puede medir en una pequeña alícuota de orina. Un cociente entre las concentraciones de cortisol y creatininio en una muestra de orina de primera hora de la mañana repetidamente elevado es una evidencia suficiente para continuar con nuevas exploraciones sobre el paciente. Si el resultado es fisiológico en tres ocasiones, se puede excluir el síndrome de Cushing del diagnóstico diferencial.

Las concentraciones de cortisol medidas a las 08:00 y a las 22:00 h muestran un ritmo circadiano, con un valor más bajo en la muestra vespertina que en la de la mañana. Esta diferencia suele ser inaparente en el paciente con síndrome de Cushing. Es esencial que los pacientes no estén en tensión cuando se obtiene la sangre para realizar estas mediciones.

La imposibilidad de que 1 mg de dexametasona tomado a las 23:00 h disminuya la concentración de cortisol a las 08:00 h de la mañana siguiente, o la incapacidad para disminuir la secreción urinaria de cortisol durante la noche (medida como el cociente entre las concentraciones de cortisol y creatininio en una muestra de orina de primera hora de la mañana) son otros datos que apuntan a la presencia de un síndrome de Cushing.

La ausencia de aumento de la concentración de cortisol en el plasma después de una hipoglucemia inducida por insulina también es un signo característico del síndrome de Cushing. Los pacientes con sobreproducción de cortisol son resistentes a la insulina, por lo que no se puede conseguir una hipoglucemia adecuada con 0,15 int.u./kg de insulina por kg de masa corporal. Es posible que tenga que emplearse una dosis más alta. En las personas sanas, una disminución de la concentración de glucosa en el plasma por debajo de 2,2 mmol/L se acompaña de un aumento de la concentración de cortisol en el plasma de más de 200 nmol/L. Un paciente que presenta esta respuesta en la prueba de tolerancia a la insulina es improbable que tenga un exceso patológico de producción de cortisol.

Determinación de la causa

Las posibles causas de síndrome de Cushing se ilustran en la figura 2. Son las siguientes:

- Adenoma hipofisario.
- Corticotropina ectópica.
- Adenoma suprarrenal.
- Carcinoma suprarrenal.

Clásicamente, la corticotropina no es detectable en el plasma de los pacientes con tumores suprarrenales. En los pacientes con un síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis (denominado a veces equivocadamente *enfermedad de Cushing*), la concentración de corticotropina en plasma puede estar dentro del intervalo de referencia o ser moderadamente alta. La concentración de corticotropina en el plasma suele ser muy alta en los pacientes con producción ectópica de corticotropina.

En los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis, la concentración de cortisol en el plasma y en la orina estará disminuida des-

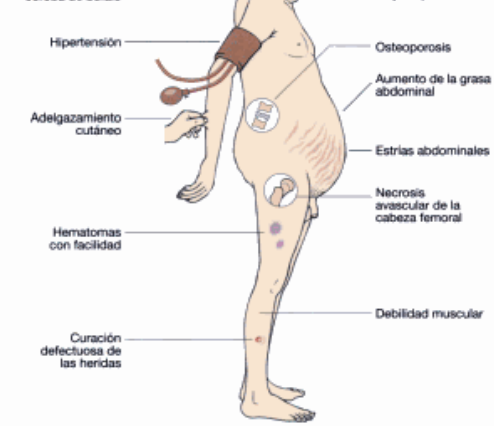


Fig. 1 **Algunos signos clínicos del síndrome de Cushing.**

Material protegido por derechos de autor

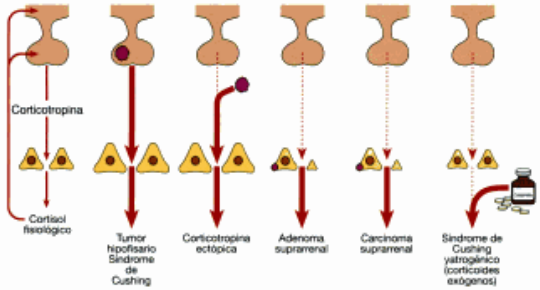


Fig. 2 **Posibles causas del síndrome de Cushing.**

pués de 2 d de administrar dexametasona, 2,0 mg en cuatro dosis (fig. 3). La imposibilidad de inhibir la secreción de cortisol indica una producción ectópica de corticotropina o una secreción autónoma de cortisol por un tumor suprarrenal.

La causa del síndrome de Cushing determina las opciones terapéuticas y, por tanto, es esencial que se establezca un diagnóstico definitivo. La tomografía axial informatizada o la resonancia magnética de la hipófisis pueden ser útiles en la detección de un adenoma hipofisario en pacientes con síndrome de Cushing. En los casos difíciles se realiza con frecuencia una medición de la concentración de corticotropina en una muestra de sangre venosa selectiva para localizar su origen.

EXCESO DE ANDRÓGENOS

Los tumores corticosuprarrenales, especialmente los carcinomas suprarrenales, pueden producir un exceso de andrógenos (deshidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona) que causa hirsutismo o virilización en las mujeres (págs. 92-93). Esto puede que no se acompañe necesariamente de un exceso de cortisol y pueden faltar los signos del síndrome de Cushing. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (pág. 87) también pueden presentar signos de aumento de la producción de andrógenos.

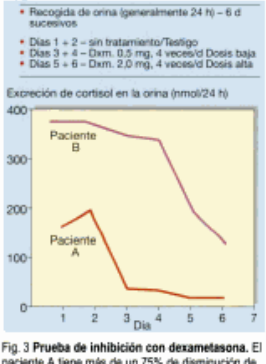


Fig. 3 **Prueba de inhibición con dexametasona.** El paciente A tiene más de un 75% de disminución de la excreción de cortisol urinario con dosis bajas. Ésta es una **respuesta fisiológica.** El paciente B muestra un cierto grado de disminución de la secreción de cortisol a dosis altas. Esto es típico del **síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis.**

EXCESO DE ALDOSTERONA

El hiperaldosteronismo primario (enfermedad de Conn) es raro. En la mayoría de los casos, la enfermedad se debe a un adenoma corticosuprarrenal aislado. Los pacientes pueden presentar polidipsia y poliuria, síntomas de anomalías neuromusculares como debilidad, parestesias y tetania, e hipertensión. Todos los síntomas distintos de la hipertensión se pueden atribuir a la disminución de ion potasio.

Los estudios preliminares deben incluir la medición de la concentración de electrólitos en la orina y en el plasma durante varios días, con una ingestión adecuada de ion sodio. La concentración de ion potasio en el plasma es baja y su excreción urinaria está aumentada. Se puede realizar una recogida cuidadosa y detallada de muestras para medir las concentraciones de aldosterona y renina en el plasma durante 2 d consecutivos después de 8 h de reposo y de nuevo de forma ambulatoria, para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo puede hacerse en el paciente hipocaliémico si la concentración de aldosterona en el plasma rebasa el límite superior de referencia o si esta concentración es persistentemente inadecuada para la concentración de ion potasio en el plasma. En el hiperaldosteronismo primario, cuando el exceso de aldosterona se origina en un adenoma suprarrenal, la concentración de renina en el plasma es baja.

El hiperaldosteronismo secundario es frecuente y se asocia con una enfermedad renal, cardíaca o hepática.

Caso clínico 38

Una mujer de 31 años de edad presenta una historia de 3 meses de aumento de masa corporal, hirsutismo, amenorrea e hipertensión. El cociente entre las concentraciones de cortisol y creatinina en orina está aumentado y no hay ritmo circadiano de la concentración de cortisol en el plasma. El tratamiento con 0,5 mg de dexametasona, 4 veces/d no inhibe la secreción de cortisol y la hipoglucemia inducida por insulina no hace que la concentración de cortisol en el plasma aumente.

- ¿Qué exámenes deben realizarse ahora?

Comentario en la página 155.

Nota clínica

La ingesta excesiva de alcohol puede causar un *seudosíndrome de Cushing* cuando los pacientes presentan hipertensión, obesidad troncular, plétora o acné. Los estudios previos pueden demostrar un hipercortisolismo que no es posible suprimir con dexametasona. Los signos bioquímicos del síndrome de Cushing se resolverán después de dos o tres semanas de abstinencia.

Hiperfunción de la corteza suprarrenal

- El síndrome de Cushing es un diagnóstico difícil de establecer.
- Para confirmar el hipercorticismo, el cociente entre las concentraciones de cortisol y creatinina en orina por la mañana temprano debe estar elevado, no hay ritmo circadiano de cortisol en el plasma, la concentración de cortisol en el plasma no aumenta durante una prueba de tolerancia a la insulina ni disminuye tras una dosis baja de dexametasona.
- Cuando se ha hecho el diagnóstico de síndrome de Cushing, la causa puede establecerse mediante la prueba de la inhibición prolongada de la secreción de cortisol con dexametasona y midiendo la concentración de corticotropina en el plasma.
- Puede haber una evidencia clínica y bioquímica de aumento de los andrógenos suprarrenales.
- El exceso primario de aldosterona es raro y suele deberse a un adenoma (enfermedad de Conn).

Material protegido por derechos de autor

FUNCIÓN GONADAL

HORMONAS ESTEROIDEAS SEXUALES

La testosterona y el estradiol-17β se conocen como hormonas esteroideas sexuales. La testosterona es el principal andrógeno y es sintetizada por los testículos en el hombre. El estradiol-17β, que es secretado por los ovarios, varía ampliamente en sus concentraciones en el plasma coincidiendo con el ciclo menstrual femenino. Los esteroides con una acción similar al estradiol-17β se denominan estrógenos. La progesterona es un producto del ovario y se secreta cuando se forma un cuerpo lúteo después de la ovulación. El plasma de una mujer sana también contiene testosterona, aproximadamente la mitad de la cual procede del ovario y la mitad de la conversión periférica de la androstenodiona y el sulfato de dehidroepiandrosterona, que son secretadas por la corteza suprarrenal. En el plasma del hombre hay una concentración de estradiol-17β baja.

La testosterona y el estradiol-17β circulan en el plasma, unidos principalmente a proteínas plasmáticas, especialmente la globulina enlazante de hormonas sexuales. La globulina enlazante de hormonas sexuales tiene una afinidad mayor por la testosterona que por el estradiol-17β. El estradiol-17β estimula la síntesis de globulina enlazante de hormonas sexuales por el hígado, y la testosterona la inhibe. La concentración de globulina enlazante de hormonas sexuales en plasma en las mujeres es dos veces más alta que en los hombres. Los factores que alteran la concentración de globulina enlazante de hormonas sexuales también alteran la proporción de testosterona no unida frente a estradiol-17β no unido. En ambos sexos, el efecto de un aumento de la globulina enlazante de hormonas sexuales es producir un incremento de los efectos similares al estradiol-17β, mientras que una disminución de la globulina enlazante de hormonas sexuales produce un aumento de los efectos androgénicos. Aunque el propio estradiol-17β incrementa la concentración de globulina enlazante de hormonas sexuales y la testosterona la disminuye, este sistema funciona como un servomecanismo biológico.

A veces el laboratorio informa sobre las concentraciones de testosterona y globulina enlazante de hormonas sexuales como un cociente (el índice de andrógeno libre), que proporciona una indicación más clara del estado androgénico que la concentración de testosterona en el plasma sola.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADAS

La secreción episódica de la hormona hipotalámica llamada gonadoliberina estimula la síntesis y liberación por la hipófisis anterior de las gonadotropinas: lutropina y folitropina. A pesar de los nombres, ambas gonadotropinas actúan de forma conjunta sobre los ovarios en la mujer y los testículos en el hombre para estimular la secreción de hormonas sexuales y los procesos reproductivos.

FUNCIÓN GONADAL MASCULINA

Los testículos secretan testosterona y elaboran espermatozoides. Antes de la pubertad, las concentraciones de gonadotropinas y testosterona en el plasma son muy bajas. El desarrollo de las células de Leydig y su secreción de testosterona está influida por la lutropina, mientras que la función de las células de Sertoli está influida por la folitropina. La estimulación y el mantenimiento de la espermatogénesis requiere que ambas, lutropina y folitropina, estén presentes (fig. 1). La testosterona es responsable del crecimiento y la función de la próstata y el epidídimo, y del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos como el crecimiento del pelo, la voz ronca y la musculatura característica.

En algunos tejidos diana, la actividad biológica de la testosterona se debe a su conversión a dihidrotestosterona por parte de la enzima 3-oxo-5α-esteroide-Δ4-deshidrogenasa.

Trastornos de las hormonas sexuales masculinas

Hipogonadismo

El hipogonadismo puede dar lugar a una producción deficiente de espermatozoides y a una secreción disminuida de testosterona. Esto puede deberse a una deficiencia testicular (trastornos primarios o hipogonadismo hipergonadotrópico) o a un defecto en el hipotálamo o la hipófisis (trastornos secundarios o hipogonadismo hipogonadotrópico). En el hipogonadismo hipogonadotrópico pueden estar ausentes ambas gonadotropinas, o sólo la lutropina. Puede haber un fallo generalizado de la función hipofisaria.

Las causas de hipogonadismo primario son las siguientes:

- Defectos congénitos como el síndrome de Klinefelter o la agenesia testicular.
- Defectos adquiridos debidos a agresiones testiculares: infecciones (p. ej., parotiditis), traumatismos, irradiación o fármacos citotóxicos.

Las causas de hipogonadismo secundario son la siguientes:

- Tumores hipofisarios.
- Trastornos hipotalámicos como el síndrome de Kallmann.

Las pruebas funcionales como la estimulación con gonadorelina pueden ayudar a establecer la causa del hipogonadismo en algunos pacientes.

Trastornos de la diferenciación sexual masculina

Los trastornos de la diferenciación sexual masculina son raros. La producción de testosterona puede estar alterada. En el síndrome de feminización testicular, los receptores de andrógenos están inactivos y los tejidos diana no pueden responder a la estimulación por parte de la testosterona circulante.

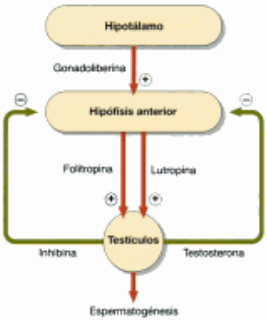


Fig. 1 **Control de la función testicular por las gonadotropinas.**

FUNCIÓN GONADAL FEMENINA

El estradiol es responsable de:

- Caracteres sexuales secundarios femeninos.
- Estimulación del crecimiento folicular.
- Desarrollo del endometrio.

Sus concentraciones en el plasma son bajas antes de la pubertad, pero en ese momento aumentan rápidamente y fluctúan cíclicamente durante la vida reproductiva de la mujer. Después de la menopausia, las concentraciones de estradiol-17β en el plasma descienden a pesar de existir elevadas concentraciones de gonadotropinas circulantes.

En la figura 2 se muestra el control hormonal del ciclo menstrual. Depende de la interacción de hormonas secretadas por el hipotálamo, la hipófisis y el ovario. Las gonadotropinas hipofisarias se liberan de forma pulsátil bajo la influencia de la gonadoliberina. Al principio del ciclo, se libera folitropina y se inicia el crecimiento folicular. A mitad del ciclo un pico de lutropina desencadena la ovulación. El folículo roto se diferencia hasta formar el cuerpo lúteo, que secreta progesterona y estradiol-17β, cuyo objetivo es el endometrio y su preparación para la implantación. De esta forma, las concentraciones de folitropina, lutropina, estradiol-17β y progesterona varían ampliamente durante el ciclo menstrual, y además puede haber picos a mitad del ciclo de prolactina, globulina enlazante de hormonas sexuales y testosterona.

Trastornos de las hormonas sexuales femeninas

Los trastornos de las hormonas sexuales femeninas son:

- *Infertilidad, amenorrea y oligomenorrea* (página 94).
- *Hirsutismo.* Es un aumento del vello corporal con una distribución según un patrón masculino.

Material protegido por derechos de autor

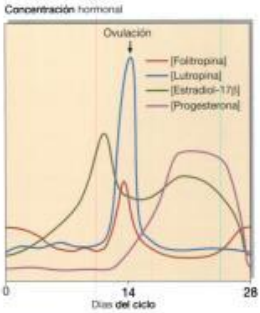


Fig. 2 Concentraciones **de hormonas en el plasma durante el** ciclo **menstrual femenino.**

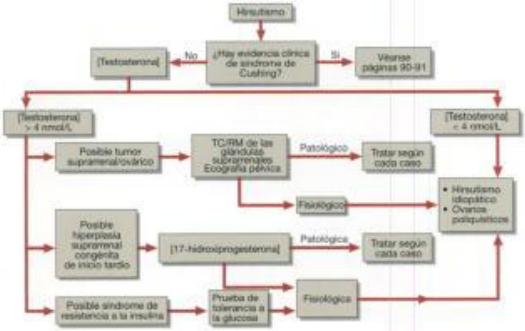


Fig. 3 **Árbol de decisión diagnóstica para el estudio del hirsutismo.**

En la mayoría de los casos es de origen genético y se trata de un proceso benigno. Estos casos suelen denominarse idiopáticos. La causa patológica más frecuente es la enfermedad del ovario poliquístico. Es esencial excluir esta grave enfermedad cuando se estudia a una mujer con hirsutismo. En la figura 3 se muestra un árbol de decisión diagnóstica para el estudio del hirsutismo.

- *Virilización.* Aunque es poco frecuente, es un signo de enfermedad grave. Las concentraciones de testosterona en el plasma están marcadamente aumentadas en la paciente virilizada y hay evidencia de una acción androgénica excesiva como hipertrofia de clítoris, crecimiento del pelo según un patrón masculino, cambio del timbre de la voz y atrofia mamaria. La causa más probable son los tumores ováricos o suprarrenales.

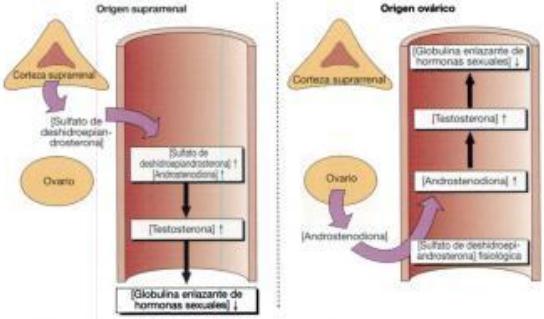


Fig. 4 **Estudio de** una **concentración de testosterona en el plasma elevada.**

Examen de los andrógenos **en las mujeres**

La observación de una concentración de testosterona en el plasma elevada en una mujer debe ser estudiada siempre. Una concentración de globulina enlazante de hormonas sexuales disminuida es una evidencia de elevación de los andrógenos, ya que la síntesis de esta proteína en el hígado es inhibida por la testosterona. Puede que no sea aparente de forma inmediata tanto si la fuente de la testosterona es el ovario o la corteza suprarrenal. El origen de la testosterona se puede orientar con la medición de la concentración de otros andrógenos como androstenodiona y sulfato de deshidroepiandrosterona (fig. 4). Una elevación del sulfato de deshidroepiandrosterona indica que la glándula suprarrenal, o un tumor suprarrenal, está produciendo un exceso de andrógenos. Si el ovario es la fuente, sólo está aumentada la androstenodiona.

Caso clínico 39

Una mujer de 29 años de edad refiere acné y períodos irregulares. A la exploración tiene sobrepeso y un hirsutismo moderado. Los estudios iniciales muestran una concentración de testosterona en el plasma ligeramente elevada de 3,7 nmol/L. La concentración de lutropina es de 15 int.u./L y la de folitropina de 5,6 int.u./L.

- ¿Qué otros exámenes deben realizarse para establecer un diagnóstico en esta paciente?

Comentario en la página 156.

Función gonadal

- La testosterona es la principal hormona secretada por los testículos en el hombre y está regulada por la lutropina de la hipófisis. La testosterona es responsable de los caracteres sexuales secundarios masculinos.
- El estradiol-17β es la principal hormona del ovario y es responsable de los caracteres sexuales secundarios femeninos, el desarrollo del folículo ovárico y la proliferación del epitelio uterino.
- El hipogonadismo en el hombre puede ser primario (como en el caso de una deficiencia en la síntesis de testosterona o en la espermatogénesis en los testículos) o secundario si el problema está en el hipotálamo o la hipófisis.
- La disfunción gonadal en la mujer puede presentarse como amenorrea primaria o secundaria, infertilidad, hirsutismo o virilización.

Material protegido por derechos de autor

INFERTILIDAD

La infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de un año de relaciones sexuales regulares y sin protección anticonceptiva. Una historia clínica detallada obtenida antes de la exploración física debe recoger información sobre embarazos previos, prácticas anticonceptivas, enfermedades graves, quimioterapia o radioterapia anteriores, anomalías congénitas, hábito de fumar, empleo de fármacos, enfermedad transmitida sexualmente y frecuencia de las relaciones sexuales. La exploración física debe buscar los datos que indican trastornos hipotálamo-hipofisarios o tiroideos: síndrome de Cushing, galactorrea e hisutismo. En el hombre, el examen del semen debe detallar el volumen, la concentración de espermatozoides, la motilidad y la presencia de espermatozoides anormales.

En la mujer, se han encontrado anomalías endocrinas en una tercera parte de las pacientes. La disfunción hormonal es una causa muy rara de infertilidad masculina. En algunas parejas no se puede identificar ninguna causa.

ESTUDIOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LA MUJER INFÉRTIL

El estudio de la mujer infértil depende de la fase del ciclo menstrual. Si hay un ciclo menstrual regular, se debe medir la concentración de progesterona en el plasma en medio de la fase lutеínica (día 21). Si esta concentración está elevada (por encima de 30 nmol/L), la paciente ha ovulado y no es preciso realizar otras exploraciones endocrinológicas. Deben buscarse otras causas de infertilidad. Si la concentración de progesterona es baja (por debajo de 10 nmol/L), no ha habido ovulación.

En las mujeres que presentan una menstruación irregular o ausente (oligomenorrea o amenorrea) o que no están ovulando, las magnitudes hormonales pueden ser diagnósticas. En la figura 1 se muestra un protocolo de estudio. La medición de las concentraciones de estradiol-17β y gonadotropinas puede detectar una insuficiencia ovárica primaria o una enfermedad del ovario poliquístico. La medición de las concentraciones de prolactina y andrógenos también puede ser de utilidad.

Las causas endocrinas de infertilidad en la mujer son las siguientes:

- *Insuficiencia ovárica primaria.* Se detecta por la concentración de gonadotropinas en el plasma y baja la de estradiol-17β (un patrón posmenopáusico). La terapia hormonal sustitutiva mantiene la libido y previene la osteoporosis, pero no restaura la fertilidad.
- *Hiperprolactinemia* (págs. 76-77).
- *Enfermedad del ovario poliquístico.* Se detecta por una concentración de lutropina en el plasma elevada y una concentración de folitropina fisiológica. La concentración de estradiol en el plasma suele ser poco útil. El hirsutismo, un signo de este cuadro, se asocia con una concentración de testosterona en el plasma aumentada y disminuida la de la globulina enlazante de las hormonas sexuales.
- *Síndrome de Cushing* (págs. 90-91).
- *Hipogonadismo hipogonadotrópico.* Raramente, unas concentraciones de gonadotropinas y estradiol en el plasma por debajo del intervalo de referencia indican una lesión del eje hipotálamo-hipófisis como un trastorno por un tumor hipofisario. Todavía no están aclarados los mecanismos responsables de la amenorrea o la oligomenorrea en mujeres con concentraciones de gonadotropinas y estradiol en el plasma fisiológicas.

ESTUDIOS ENDOCRINOLÓGICOS EN EL HOMBRE INFÉRTIL

En el hombre con función gonadal fisiológica y un examen del semen con resultados fisiológicos, no se precisan exploraciones endocrinológicas. En el hombre con hipogonadismo deben medirse primero las concentraciones de gonadotropinas y de testosterona en el plasma (fig. 2). Las causas de infertilidad en el hombre son:

- *Insuficiencia testicular primaria.* Están lesionadas las células intersticiales y los túbulos. Las concentraciones de lutropina y folitropina están aumentadas y la de testosterona está disminuida. Cuando sólo está afectada la función tubular, la concentración de folitropina está aumentada de forma selectiva y las concentraciones de andrógenos pueden ser fisiológicas.
- *Enfermedad del eje hipotálamo-hipófisis.* Una concentración de testosterona disminuida con unas concentraciones de gonadotropinas bajas o fisiológicas indica un hipogonadismo hipogonadotrópico.
- *Hiperprolactinemia.* Es una causa infrecuente de infertilidad en el hombre (págs. 76-77).

Infertilidad

- Los problemas endocrinológicos son una causa frecuente de infertilidad en la mujer, pero son raros en el hombre.
- Una concentración de progesterona en el plasma elevada en una muestra del día 21 del ciclo menstrual indica que ha tenido lugar la ovulación.
- Tanto en el hombre como en la mujer una concentración de folitropina superior a 25 int.u./L indica insuficiencia gonadal primaria.
- La hiperprolactinemia es una causa frecuente de infertilidad femenina.
- El uso de siglas y acrónimos está desaconsejado por las organizaciones científicas internacionales relacionadas con la bioquímica clínica.

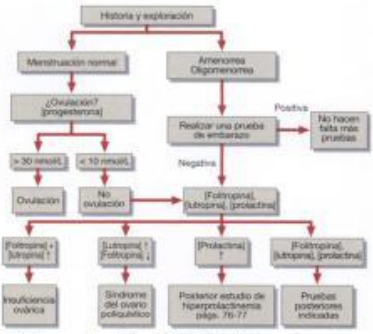


Fig. 1 **Esquema diagnóstico de la infertilidad en la mujer.**

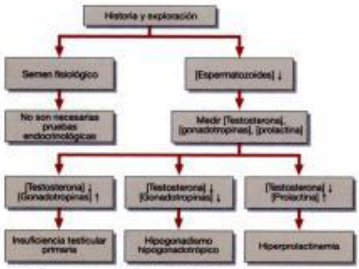


Fig. 2 **Esquema diagnóstico de la infertilidad en el hombre.**

Material protegido por derechos de autor

VALORACIÓN NUTRICIONAL

La malnutrición es un problema frecuente en todo el mundo y en los países en desarrollo se asocia especialmente con la pobreza y el alcoholismo. También se encuentra en los pacientes hospitalizados. Diversos estudios han demostrado que los pacientes pueden tener evidencias, no sólo de malnutrición proteico-energética, sino también de deficiencias de vitaminas y minerales, sobre todo después de cirugía mayor o una enfermedad crónica.

La malnutrición, para el profano, es sinónimo de inanición, pero el término tiene un significado mucho más amplio y comprende tanto la deficiencia de cualquier nutriente en la dieta como el exceso de ingestión de alimentos. La patogenia de la malnutrición se muestra en la figura 1.

La malnutrición relacionada con la cirugía o tras una lesión grave se produce debido a los cambios metabólicos extensos que acompañan a estos sucesos: la «respuesta metabólica a la agresión» (págs. 102-103).

La valoración de un paciente del cual se sospecha que sufre una malnutrición se basa en:

- La historia.
- La exploración.
- Los exámenes de laboratorio clínico, incluyendo los bioquímicos.

HISTORIA

La historia clínica anterior puede apuntar a cambios en la masa corporal, mala curación de una herida o una susceptibilidad aumentada a la infección. La capacidad para obtener una buena historia dietética es una de las partes más importantes de una valoración nutricional completa. Obtener una historia dietética puede suponer registrar con detalle los alimentos y las bebidas ingeridos por el paciente durante un período de 7 d. Sin embargo, con mayor frecuencia, unas preguntas sencillas pueden proporcionar una gran cantidad de información útil sobre la dieta de una persona. Según los antecedentes del problema, serán más apropiadas preguntas diferentes. Por ejemplo, en el paciente demacrado, las preguntas acerca del apetito y la ingestión alimentaria general pueden indicar un trastorno alimentario como la anorexia nerviosa, pero en el paciente que se presenta con una erupción cutánea, se necesitan detalles sobre los grupos alimentarios específicos que ha comido para poder excluir una causa dietética. En el paciente con riesgo aumentado de cardiopatía coronaria, las preguntas sobre la ingestión de grasas saturadas pueden ser las más reveladoras.

EXPLORACIÓN

Las mediciones antropométricas simples incluyen altura, masa corporal, circunferencia braquial y grosor del pliegue cutáneo.

El índice de masa corporal (peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros) es un indicador razonable del estado nutricional, excepto cuando el paciente está edematoso. La circunferencia braquial es un indicador de la masa muscular esquelética, mientras que el grosor del pliegue cutáneo es proporcional a la cantidad de grasa corporal. Además, la exploración física general puede poner de manifiesto signos de malnutrición en piel, uñas, pelo, dientes y membranas mucosas.

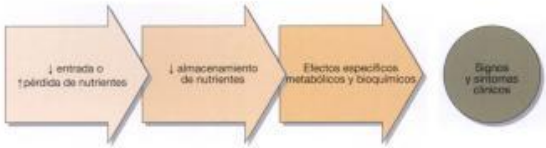

↓ entrada o ↑pérdida de nutrientes
↓ almacenamiento de nutrientes
Efectos específicos metabólicos y bioquímicos
Signos y síntomas clínicos

Fig. 1 **El desarrollo de la malnutrición.**

BIOQUÍMICA

Se emplean varias magnitudes bioquímicas para complementar la historia y la exploración física en la valoración del estado nutricional general de un paciente. Ninguna es completamente satisfactoria y nunca deben emplearse de forma aislada. Las magnitudes más frecuentes son las siguientes:

- *Concentración de albúmina en el plasma.* Esta magnitud es un indicador del estado nutricional proteico que se emplea ampliamente, pero que posee poca sensibilidad diagnóstica. Se afecta por muchos factores además de la nutrición, por ejemplo, las enfermedades hepáticas y las renales, y la hidratación del paciente. La concentración de albúmina en el plasma desciende rápidamente como parte de la respuesta metabólica a la lesión y este descenso puede atribuirse equivocadamente a la malnutrición.
- *Concentración de glucosa en el plasma.* Se mantiene siempre incluso en caso de una inanición prolongada. Durante la falta de ingestión y la deficiencia de glúcidos se produce una cetosis. Con frecuencia se encuentra hiperglucemia como parte de la respuesta metabólica a la agresión.
- *Concentraciones de lípidos.* La concentración de triglicérido en el plasma en ayunas ofrece algunos indicios sobre el metabolismo graso, pero a su vez se ve afectada por una serie de procesos metabólicos. Las concentraciones de los ácidos grasos esenciales en el plasma se pueden medir si se sospechan deficiencias específicas. El contenido de grasa en las heces se puede medir en la valoración de la malabsorción (págs. 104-105).

Al contrario que la valoración del estado global, los exámenes bioquímicos desempeñan un papel clave para identificar los excesos o las deficiencias de componentes específicos en la dieta. Pueden ser útiles las magnitudes relacionadas con componentes plasmáticos y urinarios:

Tabla 1 **Clasificación de las vitaminas**

Vitaminas	Estado de deficiencia	Valoración de laboratorio
Hidrosolubles		
Ácido ascórbico	Escorbuto	Concentración de ascorbato en el plasma o contenido en los leucocitos
Tiamina	Beri-beri	Concentración de tiamina en el plasma o actividad catalítica de transcetolasa en el eritrocito
Riboflavina	Raramente la deficiencia es aislada	Concentración de riboflavina en el plasma o actividad catalítica de glutación-reductasa en el eritrocito
Vitamina B_6	Dermatitis/Anemia	Concentración de 5-fosfato de piridoxal en el plasma o actividad catalítica de aspartato-aminotransferasa en el eritrocito
Cianocobalamina	Anemia perniciosa	Concentración de cobalaminas en el plasma, «hemograma»
Folatos	Anemia megaloblástica	Concentración de folatos en el plasma o contenido en los eritrocitos, «hemograma»
Nicotinamida	Pelagra	Excreción de metabolitos de niacina en la orina
Liposolubles		
Vitamina A	Ceguera	Concentración de retinol en el plasma
Vitamina D	Osteomalacia/Raquitismo	Concentración de calcidiol en el plasma
Vitamina E	Anemia/neuropatía	Concentración de α-tocoferol en el plasma
Vitamina K	Coagulación defectuosa	Tiempo de coagulación del plasma inducido por el factor tisular («tiempo de protrombina»)

Material protegido por derechos de autor

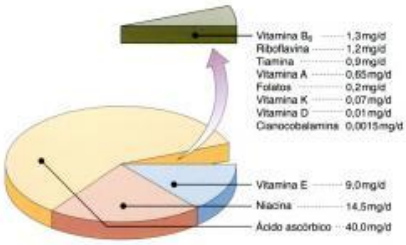


Fig. 2 **Requerimientos medios diarios de vitaminas de un adulto.**

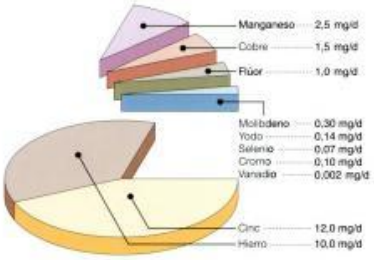


Fig. 3 **Requerimientos medios diarios de elementos traza esenciales (oligoelementos) de un adulto.**

- *Vitaminas.* Estos compuestos orgánicos no se sintetizan en el organismo, pero son vitales para el metabolismo normal. Generalmente se clasifican por su solubilidad; se citan en la tabla 1 y sus requerimientos diarios medios para un adulto se muestran en la figura 2. Se dispone de algunos procedimientos para medir directamente las concentraciones sanguíneas de vitaminas en el plasma, pero a menudo se emplean pruebas funcionales que se basan en el hecho que muchas vitaminas son cofactores enzimáticos. Estos últimos exámenes pueden ayudar a identificar anomalías irregulares. Sin embargo, para detectar deficiencias sutiles y el problema creciente de exceso de ingestión, se precisan mediciones cuantitativas.
- *Minerales mayores.* Estos elementos inorgánicos están presentes en el organismo en cantidades superiores a 5 g. Los principales nutrientes en esta categoría son: sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio. Las magnitudes plasmáticas relacionadas con ellos se pueden medir fácilmente y sus valores reflejan en parte la ingestión dietética.
- *Elementos traza.* Los elementos inorgánicos presentes en el organismo en cantidades inferiores a 5 g suelen encontrarse en complejos junto con proteínas. Los elementos traza se muestran en la figura 3.

VALORACIÓN NUTRICIONAL PREOPERATORIA

La valoración nutricional no sólo es necesaria después de las intervenciones quirúrgicas. Los pacientes necesitan estar en buenas condiciones de nutrición antes de la intervención y la valoración debe hacerse con bastante antelación para permitir la recuperación de las reservas previamente a la cirugía (fig. 4).

Pérdida de más del 10% de la masa corporal
¿La pérdida de masa corporal se asocia con una función reducida, por ejemplo, debilidad muscular?
No
Sí
¿El paciente está sometido a un estrés séptico o metabólico?
No
Proceder a la cirugía
Sí
Tratamiento
Proporcionar nutrición enteral o parenteral

Fig. 4 **Selección de pacientes para soporte nutricional preoperatorio.**

Nota clínica

La medición exacta de la masa corporal (peso) y la altura son los signos más importantes de la valoración nutricional global en cualquier etapa de la vida: desde el período neonatal hasta la vejez. Estos datos suelen recogerse mal en las historias de los pacientes.

Caso clínico 40

Un hombre de 68 años de edad con enfermedad de la neurona motora ingresa a causa de una anorexia y pérdida de peso graves. Con la sospecha de malnutrición, el médico de cabecera solicita exámenes bioquímicos incluyendo la medición de la concentración de α-tocoferol y selenio.

- ¿Serán útiles en el tratamiento de este paciente?

Comentario en la página 156.

Valoración nutricional

- La valoración nutricional es importante en cualquier paciente.
- La malnutrición es frecuente y suele reflejar que algún nutriente o varios nutrientes de la dieta son insuficientes.
- La historia, la exploración física y los exámenes bioquímicos son complementarios.
- Hay una serie de magnitudes bioquímicas que pueden ayudar en el diagnóstico de deficiencias nutricionales y en la monitorización de pacientes que reciben soporte nutricional.

SOPORTE NUTRICIONAL

El soporte nutricional puede variar desde un simple consejo dietético hasta la nutrición parenteral total a largo plazo. En medio hay un amplio espectro de situaciones clínicas y formas apropiadas de soporte nutricional (fig. 1). A medida que nos movemos hacia la derecha, ascendiendo en la escala de gravedad de la enfermedad, vamos aumentando el grado de soporte y de esta forma aumenta la necesidad de apoyo del laboratorio. El laboratorio de bioquímica clínica desempeña un papel importante en el diagnóstico de algunos trastornos que requieren una intervención nutricional específica, por ejemplo, diabetes mellitus, anemia ferropénica e hiperlipidemia, pero su aplicabilidad es mucho mayor en la monitorización de los pacientes que reciben las diferentes formas de soporte nutricional.

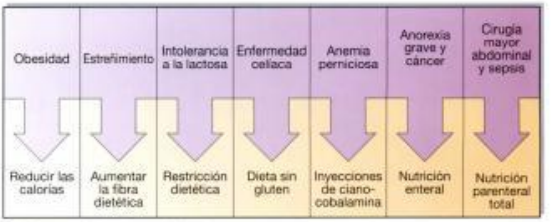


Fig. 1 **Espectro del soporte nutricional.**

¿QUÉ NECESITAN LOS PACIENTES?

Evaluar las necesidades dietéticas de algunos pacientes es una tarea altamente especializada, pero se pueden tener en cuenta algunas recomendaciones generales. Una mezcla equilibrada de nutrientes debe contener una provisión adecuada para el crecimiento, la curación y las pérdidas patológicas, por ejemplo, una fístula que drena. Cuando los pacientes son capaces de comer una dieta mixta, la consideración detallada de su ingestión dietética específica raramente es un problema. Sin embargo, para aquellos pacientes a los que el equipo clínico debe asumir la responsabilidad de ofrecerles el equilibrio de los nutrientes, hay que ser mucho más cuidadosos.

Energía

Los pacientes necesitan energía, cuya cantidad puede calcularse de una forma aproximada a partir de la ecuación de Harris-Benedict (fig. 2). Esta fórmula proporciona los requerimientos basales de energía de una persona y éstos deben ajustarse para tener en cuenta el aumento de las necesidades o las pérdidas como se ha descrito antes.

Las principales fuentes de energía en la dieta son los glúcidos y las grasas. La glucosa proporciona 16,7 kJ/g, mientras que la grasa ofrece 37,6 kJ/g. El aporte energético total se puede administrar empleando glúcidos, pero prescribir una mezcla de glúcidos y lípidos es más fisiológico y sirve para reducir el volumen de la dieta. Es importante en la alimentación por sonda y también en la nutrición parenteral.

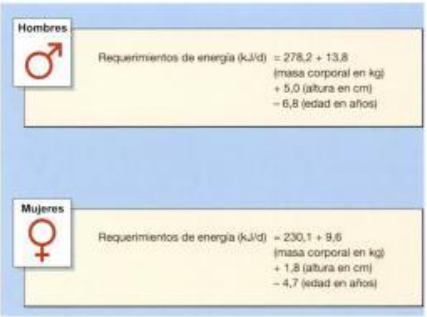

Hombres
Requerimientos de energía (kJ/d) = 278,2 + 13,8 (masa corporal en kg) + 5,0 (altura en cm) − 6,8 (edad en años)
Mujeres
Requerimientos de energía (kJ/d) = 230,1 + 9,6 (masa corporal en kg) + 1,8 (altura en cm) − 4,7 (edad en años)

Fig. 2 **Ecuación de Harris-Benedict.**

Nitrógeno

Las proteínas y los aminoácidos proporcionan nitrógeno y también energía, concretamente 16,7 kJ por g. Los aminoácidos son esenciales para la síntesis de proteínas y para la síntesis de otros compuestos que contienen nitrógeno. Generalmente, se recomienda que la ingestión de proteínas constituya un 10-15% del aporte energético. El balance nitrogenado positivo sólo puede conseguirse si la entrada de energía es al menos adecuada para cubrir el gasto de energía en reposo.

Las necesidades de energía pueden calcularse a partir del conocimiento de la excreción urinaria de urea (fig. 3). Ésta dicta las necesidades de aminoácidos, así como los requerimientos de energía para asegurar que tiene lugar la síntesis de proteínas.

Vitaminas y oligoelementos

Las vitaminas y los oligoelementos se describen de forma conjunta como *micronutrientes*, no porque tengan una importancia limitada sino porque se necesitan solamente en cantidades relativamente pequeñas.

Los requerimientos dietéticos recomendados han sido definidos para la mayoría de los nutrientes y se emplean en la elaboración de dietas artificiales.

¿CÓMO DEBEN RECIBIRLO?

Los pacientes pueden alimentarse de las siguientes maneras:

- Alimentación oral.
- Alimentación mediante una sonda colocada en el intestino.
- Alimentación parenteral.

La alimentación oral debe usarse siempre que sea posible. La alimentación por sonda (fig. 4) supone el uso de sondas de pequeño calibre nasogástrica, nasoduodenal y de gastrostomía. Pueden administrarse de forma continua dietas concretas

Material protegido por derechos de autor

Paciente del servicio de medicina intensiva. Excreta 2 L de orina en 24 h y la concentración de urea en la orina es de 150 mmol/L
Excreción de urea en la orina en 24 h = 300 mmol
Cada litro de orina contiene 150 mmol de urea, por lo que 2 L contienen 300 mmol
300 mmol de urea = 600 mmol de N ureico = 0,6 mol de N ureico
Cada molécula de urea contiene 2 átomos de N, por lo que hay que multiplicar por 2
0,6 mol de N ureico = 8,4 g de N ureico
Convertir la cantidad de sustancia en masa, multiplicando por masa molar del N, que es 14 g/mol
8,4 g de N ureico = 10,5 g de N total
La urea sólo constituye aproximadamente el 80% del N urinario, por lo que hay que multiplicar por 5/4
Hay que incluir las pérdidas no urinarias de N. Pérdida total de N = 12,5 g
Añadir unos 2 g por las pérdidas no urinarias de N, por ejemplo, en heces y en piel
12,5 g de N total = unos 78 g de proteína
1 g de N equivale a 6,25 g de proteína

Fig. 3 La medición de la excreción de urea en orina durante 24 horas se emplea para valorar el balance nitrogenado.

de composición homogénea. La sonda de alimentación en esta situación supera los problemas de la patología oral, las dificultades para tragar (p. ej., después de un accidente vascular cerebral) y la anorexia. Incluso los pacientes que han sido sometidos a cirugía gástrica pueden ser alimentados con una sonda tras la intervención si se realiza una yeyunostomía de alimentación durante la operación en la zona distal a la lesión. Los problemas gastrointestinales, como vómitos y diarrea y los problemas metabólicos, pueden minimizarse con la introducción gradual de los alimentos y raramente contraindican la alimentación enteral. Los problemas asociados con la nutrición parenteral son incluso más graves y se comentan en las páginas 100-101. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría de los pacientes pueden alimentarse con éxito ya sea por vía oral o bien mediante sondas enterales.

MONITORIZACIÓN DE LOS PACIENTES

La monitorización clínica y la bioquímica deben ir siempre de la mano en la valoración de cualquier forma de soporte nutricional. En algunas circunstancias la contribución del laboratorio puede ser simplemente medir la concentración de glucosa en el plasma, mientras que en otras situaciones las mediciones y los comentarios que proporciona el laboratorio pueden dictar la pauta en un paciente que recibe nutrición parenteral.

Fig. 4 Paciente con sonda nasogástrica en el Servicio de medicina intensiva. Observe que este paciente también está siendo ventilado a través de una traqueostomía y tiene colocada una vía central.

Caso clínico 41

Una paciente con anemia perniciosa está siendo tratada con cianocobalamina parenteral. Su médico ha enviado una muestra de sangre al laboratorio de bioquímica solicitando el valor de vitamina B_{12} porque la paciente se ha encontrado últimamente cansada y «derrotada».

- ¿Es ésta la mejor forma de controlar a la paciente?

Comentario en la página 156.

Nota clínica

La forma más efectiva, con diferencia, de aportar nutrientes a un paciente es a través del intestino. Se emplean sondas nasogástricas y tubos de estoma que se insertan electivamente hasta el estómago o el intestino delgado. Sólo una minoría de pacientes precisarán alimentación parenteral.

Soporte nutricional

- El soporte nutricional es necesario en una amplia serie de situaciones.
- Consiste en diversas actuaciones, desde un simple consejo dietético hasta la nutrición parenteral total.
- La vía de primera elección para el soporte nutricional es la oral, seguida de la enteral y después la parenteral.
- En todas las formas de soporte nutricional es precisa de alguna manera una monitorización estricta, clínica y de laboratorio.
- Es necesario el máximo apoyo del laboratorio para aquellos pacientes que reciben nutrición parenteral.

Material protegido por derechos de autor

NUTRICIÓN PARENTERAL

La provisión de nutrientes a las células del organismo es un proceso fisiológico altamente complejo en el que participan muchas funciones endocrinas, exocrinas y metabólicas de otro tipo. La nutrición parenteral total evita completamente el tracto gastrointestinal, liberando los nutrientes procesados directamente en la sangre venosa. Es más fisiológico alimentar a los pacientes por vía enteral y la nutrición parenteral debe plantearse sólo cuando las otras posibilidades se han considerado inapropiadas. La instauración de una nutrición parenteral total nunca es una urgencia y siempre debe haber tiempo para consultar y realizar los exámenes basales. Es deseable que se haga una valoración en equipo (fig. 1).

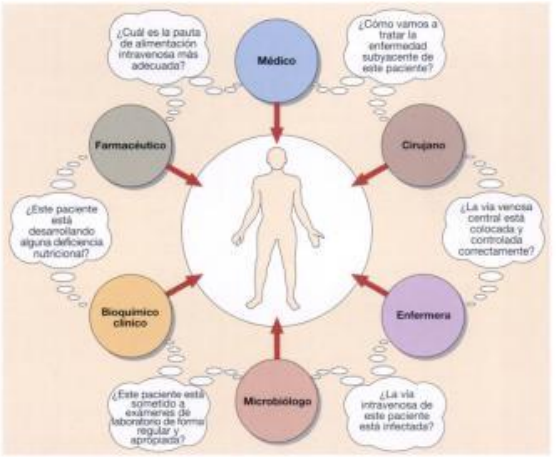

¿Cuál es la pauta de alimentación intravenosa más adecuada?
Médico
¿Cómo vamos a tratar la enfermedad subyacente de este paciente?
Farmacéutico
Cirujano
¿Este paciente está desarrollando alguna deficiencia nutricional?
¿La vía venosa central está colocada y controlada correctamente?
Bioquímico clínico
Enfermera
¿Este paciente está sometido a exámenes de laboratorio de forma regular y apropiada?
Microbiólogo
¿La vía intravenosa de este paciente está infectada?

Fig. 1 **Esquema del equipo para nutrición parenteral total.**

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Los pacientes que son incapaces de comer o absorber los alimentos de forma adecuada a partir del tracto gastrointestinal deben ser sometidos a nutrición parenteral. Las circunstancias en que esto ocurre son:

- Enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, enfermedad de Crohn.
- Síndrome del intestino corto, por ejemplo, infarto de la arteria mesentérica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La nutrición parenteral debe administrarse por las siguientes vías:

- *Vía venosa periférica.* Esta vía puede usarse con éxito durante un período breve de tiempo, de 1-2 semanas.
- *Vía venosa central.* Esta vía se emplea cuando se prevé una alimentación intravenosa a largo plazo. Los catéteres venosos centrales pueden permanecer permeables durante años si se cuidan de forma adecuada.

Aunque la mayoría de los receptores de nutrición parenteral total son pacientes ingresados, muchas personas que precisan nutrición parenteral total a largo plazo consiguen una administración domiciliaria con éxito. Estos pacientes llevan catéteres centrales permanentes a través de los cuales se administran los preparados de nutrición parenteral previamente elaborados, generalmente por la noche.

COMPONENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

La nutrición parenteral total, como su propio nombre indica, debe proporcionar una nutrición artificial completa. Un volumen adecuado de líquido contiene componentes energéticos, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos (fig. 2). Los componentes energéticos son una mezcla de glucosa y lípidos. Muchos pacientes sometidos a nutrición parenteral total reciben regímenes comerciales normalizados de soluciones preparadas. Esto ha hecho que la nutrición parenteral total sea mucho más fácil, pero como en cualquier protocolo en medicina hay algunos pacientes que precisan regímenes hechos a medida.

COMPLICACIONES

La nutrición parenteral total es la forma más extrema de soporte nutricional y puede dar lugar a dificultades considerables. Con el fin de adelantarse a ellas, son necesarios unos cuidados de enfermería esmerados y una monitorización bioquímica.

La sepsis a partir del lugar de colocación del catéter es un temor constante en estos pacientes. Los líquidos de perfusión que contienen nutrientes son, por supuesto, excelentes medios de cultivo bacteriano y fúngico, y el riesgo de infección se ve incrementado además por la presencia de un cuerpo extraño, el catéter. Una atención estricta a que la técnica sea aséptica tanto en la colocación del catéter como en su mantenimiento sirve para evitar muchos de estos problemas.

La colocación equivocada de un catéter y la perfusión extravascular de soluciones de nutrientes

Fig. 2 **Preparaciones para nutrición parenteral total.**

Material protegido por derechos de autor

puede ser muy grave. Los catéteres centrales deben ser colocados bajo control con rayos X. La posibilidad de embolismo, ya sea trombótico o aéreo, debe evitarse ya que se conoce su riesgo.

La complicación metabólica más frecuente es la hiperglucemia. Frente a un incremento previo de hormonas del estrés, puede haber una resistencia marcada a la insulina y consiguientemente una concentración de glucosa en el plasma aumentada. Es mejor evitar el empleo de insulina para corregir estos efectos metabólicos. La composición de la preparación intravenosa debe ajustarse si existen trastornos metabólicos. Se han descrito muchas otras alteraciones bioquímicas en asociación con la nutrición parenteral total, a saber:

- Hipocaliemia.
- Hipomagnesemia.
- Hipofosfatemia.
- Hipercalcemia.
- Trastornos ácido-básicos.
- Hiperlipidemia.

Si los pacientes son controlados adecuadamente desde el punto de vista clínico y bioquímico durante la nutrición parenteral total, se evitarán estos posibles trastornos.

MONITORIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

Además de la valoración sistemática de los pacientes que reciben nutrición parenteral total, debe existir un protocolo estricto de monitorización clínica y bioquímica de estos pacientes (figura 3). Esto es especialmente importante si la nutrición parenteral total es a medio o largo plazo. Los exámenes descritos en las páginas 96-97 tienen aquí una relevancia particular.

Debe prestarse una atención especial a los micronutrientes en los pacientes con nutrición parenteral total a largo plazo, ya que cualquier desequilibrio en ellos puede originar un estado de deficiencia de un nutriente aislado. Estas situaciones son cada vez más raras, excepto en los pacientes que se basan exclusivamente en dietas artificiales para obtener sus nutrientes.

Los cambios bioquímicos pueden preceder a la aparición de cualquier manifestación clínica de una deficiencia nutricional, por lo que debe instaurarse una monitorización bioquímica cuidadosa.

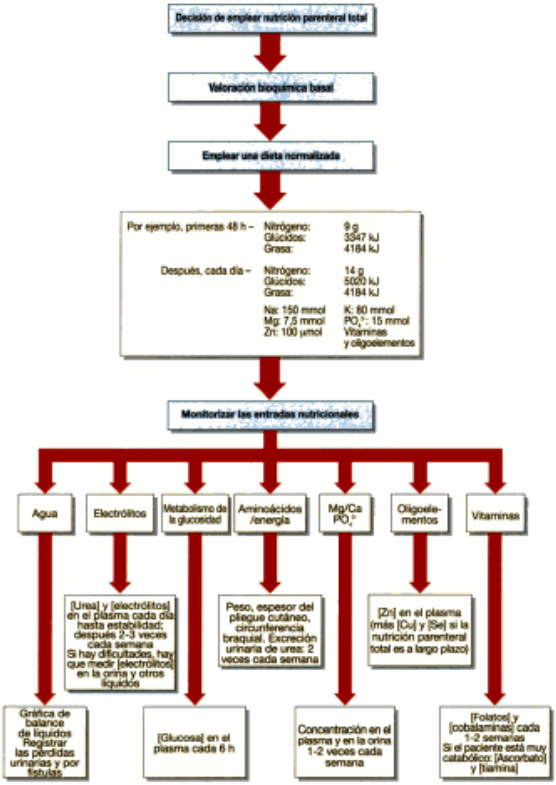

Decisión de emplear nutrición parenteral total
Valoración bioquímica basal
Emplear una dieta normalizada
Por ejemplo, primeras 48 h – Nitrógeno: 9 g Glúcidos: 3547 kJ Grasa: 4184 kJ
Después, cada día – Nitrógeno: 14 g Glúcidos: 5020 kJ Grasa: 4184 kJ
Na: 150 mmol K: 80 mmol
Mg: 7,5 mmol PO4 3-: 15 mmol
Zn: 100 µmol Vitaminas y oligoelementos
Monitorizar las entradas nutricionales
Agua
Electrólitos
Metabolismo de la glucosidad
Aminoácidos /energía
Mg/Ca PO4 3-
Oligoelementos
Vitaminas
[Urea] y [electrólitos] en el plasma cada día hasta estabilidad; después 2-3 veces cada semana Si hay dificultades, hay que medir [electrólitos] en la orina y otros líquidos
Peso, espesor del pliegue cutáneo, circunferencia braquial. Excreción urinaria de urea: 2 veces cada semana
[Zn] en el plasma (más [Cu] y [Se] si la nutrición parenteral total es a largo plazo)
Gráfica de balance de líquidos Registrar las pérdidas urinarias y por fístulas
[Glucosa] en el plasma cada 6 h
Concentración en el plasma y en la orina 1-2 veces cada semana
[Folatos] y [cobalaminas] cada 1-2 semanas Si el paciente está muy catabólico: [Ascorbato] y [tiamina]

Fig. 3 **Nutrición intravenosa y su monitorización.**

Nota clínica

Los pacientes suelen recibir emulsiones de lípidos como parte de su pauta intravenosa. Una hiperlipidemia visible en una muestra de sangre suele indicar que el paciente es incapaz de eliminar los lípidos del plasma.

Caso clínico 42

Un hombre de 54 años de edad ingresa con una trombosis de la arteria mesentérica superior. Tiene una isquemia y necrosis intestinal importante. Como consecuencia de ello tan sólo tiene 15 cm de intestino delgado viable.

- ¿Qué forma de alimentación es adecuada para este paciente?
- ¿Qué valoración debe hacerse antes de iniciar el tratamiento?

Comentario en la página 156.

Nutrición parenteral

- La nutrición parenteral total nunca es un procedimiento urgente y debe planificarse cuidadosamente.
- Lo más efectivo para la nutrición parenteral total es un equipo multidisciplinario.
- Los principales problemas se deben a la sepsis y las complicaciones mecánicas y metabólicas.
- El empleo de preparados comerciales ha hecho que la incidencia de estados de deficiencia sea mucho menos frecuente.
- Los pacientes que reciben nutrición parenteral total necesitan un control estricto clínico y bioquímico.

Material protegido por derechos de autor

RESPUESTA METABÓLICA A LA AGRESIÓN

El organismo reacciona a todas las formas de estímulos nocivos con una respuesta inflamatoria. Ésta es una serie compleja de sucesos que varían desde la hiperemia leve debida a un rasguño superficial hasta una respuesta hemodinámica y metabólica mayor frente a una lesión grave. Los traumatismos son la principal causa de muerte en las personas de menos de 40 años de edad en el mundo occidental y es la causa aislada más importante de ingreso hospitalario. En la persona traumatizada ocurren una serie de cambios bioquímicos importantes como parte de la respuesta metabólica a la agresión (fig. 1). Estos cambios tienen lugar de alguna manera en todas las formas de agresión, pero sólo alcanzan importancia clínica cuando el grado de agresión es grave, por ejemplo, después de una quemadura extensa, lesiones y fracturas múltiples. La cirugía mayor o la infección grave producen consecuencias metabólicas similares.

Los problemas a los que se enfrenta un paciente traumatizado se citan en la tabla 1. La respuesta metabólica a la agresión puede interpretarse como una respuesta fisiológica protectora diseñada para mantener a la persona viva hasta que el proceso de curación repare el daño que se ha producido. Está mediada por una serie compleja de procesos neuroendocrinos y celulares, el conjunto de los cuales contribuye al objetivo global: la supervivencia.

FASES DE LA RESPUESTA METABÓLICA A LA AGRESIÓN

La respuesta metabólica a la agresión tiene dos fases, la de *descenso* y la de *incremento* (fig. 2). La fase de descenso es breve y corresponde aproximadamente al choque clínico. Los cambios fisiológicos que ocurren en este momento restauran el volumen vascular adecuado y mantienen la perfusión del tejido esencial. La fase de descenso puede progresar hacia la muerte o evolucionar hacia la fase de incremento, que puede durar días o semanas dependiendo de la extensión de la agresión. En esta fase, el metabolismo está alterado para asegurar que la energía está disponible para los tejidos dependientes a expensas del tejido muscular y graso.

Estos cambios bioquímicos (tabla 2) son mediados por el cortisol, el glucagón y las catecolaminas. Estas hormonas aseguran la supervivencia a corto plazo, pero suponen un perjuicio para el paciente. Mientras que la pérdida de grasa corporal es aceptable y se recupera fácilmente, la pérdida de tejido muscular es un problema grave.

La inflamación posterior a la agresión o la infección están mediadas por reguladores paracrinos; las citocinas como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas, y mediadores lipídicos como el factor de activación de las plaquetas y el tromboxano A_2.

RESPUESTA PROTEICA DE FASE AGUDA

La respuesta proteica de fase aguda conduce a un aumento importante de la síntesis *de novo* (principalmente por el hígado) de una serie de proteínas plasmáticas junto con una disminución de la concentración en el plasma de otras. Esta respuesta es estimulada por la liberación de citocinas, como las interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral, y concentraciones de cortisol y de glucagón en el plasma aumentadas. Las principales proteínas humanas de fase aguda se citan en la tabla 3.

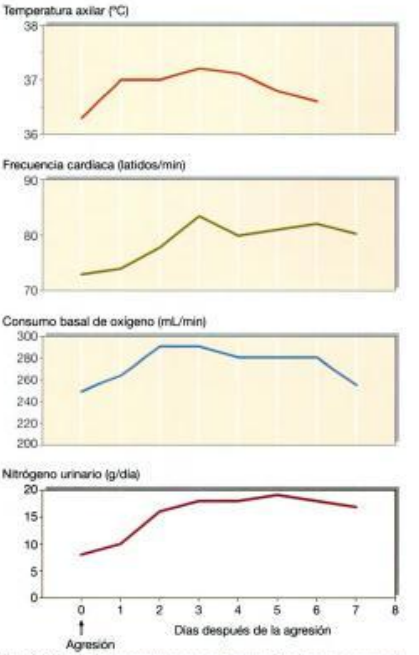


Fig. 1 **Cambios en la temperatura corporal, frecuencia cardiaca, consumo de oxígeno y excreción urinaria de nitrógeno que acompañan a la agresión.**

La respuesta proteica de fase aguda es una respuesta adaptativa a la enfermedad. Su papel no se comprende completamente, pero algunos aspectos pueden verse como beneficiosos para la persona. El aumento de la concentración de proteína C reactiva y de complemento en el plasma contiene y elimina la infección; el aumento de la concentración en el plasma de los factores de coagulación ayuda y previene el exceso de pérdida de sangre; los inhibidores de la proteasa previenen la diseminación de la necrosis tisular cuando se liberan enzimas lisosomales por parte de las células dañadas en el lugar de la lesión. El papel preciso de otras proteínas en esta respuesta como la ferroxidasa (ceruloplasmina) y la proteína asociada al amiloide todavía no ha sido establecido.

Tabla 1 **Problemas principales a los que se enfrentan las personas traumatizadas**

Hemorragia y colapso circulatorio
Dolor
Lesión tisular importante
Disminución de alimentos y agua
Inmovilización
Infección

Tabla 2 **Cambios bioquímicos en la respuesta metabólica a la agresión**

Cambio metabólico	Consecuencia
Glucogenólisis aumentada	Conduce a un aumento de la concentración de glucosa en el plasma para su uso como sustrato para obtener energía
Neoglucogénesis aumentada	Conduce a un aumento de la concentración de glucosa en el plasma para su uso como sustrato para obtener energía
Lipólisis aumentada	Conduce a un aumento en el plasma de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados, que se emplean para proporcionar energía, y de glicerol, que puede convertirse en glucosa
Proteólisis aumentada	Conduce a un aumento de la concentración de aminoácidos en el plasma que pueden catabolizarse para proporcionar energía o pueden usarse para la síntesis de tejido y la curación de heridas

Material protegido por derechos de autor

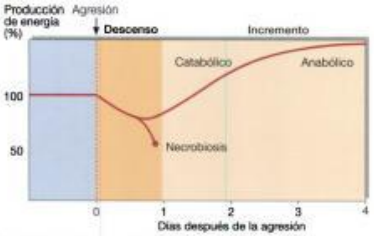


Fig. 2 **Fases de la** respuesta **metabólica a la agresión.**

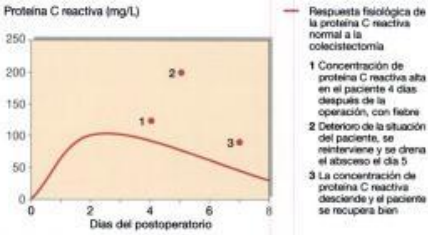

Proteína C reactiva (mg/L)
250
200
150
100
50
0
2
1
3
0
2
4
6
8
Días del postoperatorio
Respuesta fisiológica de la proteína C reactiva normal a la colecistectomía
1 Concentración de proteína C reactiva alta en el paciente 4 días después de la operación, con fiebre
2 Deterioro de la situación del paciente, se reintervIene y se drena el absceso el día 5
3 La concentración de proteína C reactiva desciende y el paciente se recupera bien

Fig. 3 **Concentración de proteína C reactiva en el** plasma **en un paciente que presenta un absceso oculto después de cirugía** abdominal.

Aplicaciones clínicas

En la práctica el uso principal de la respuesta de fase aguda es monitorizar el curso del proceso inflamatorio en el paciente. Esto se hace de dos formas:

- *Monitorizando la concentración de proteína C reactiva en el plasma.* Estas concentraciones cambian muy rápidamente y se pueden emplear para seguir los cambios con una periodicidad diaria (fig. 3).
- *Monitorizando la eritrosedimentación.* Ésta refleja las concentraciones de fibrinógeno e inmunoglobulinas en el plasma. La eritrosedimentación cambia lentamente y se emplea para monitorizar el proceso inflamatorio a lo largo de semanas más que de días.

Tabla 3 **Respuesta** proteica **de fase aguda**

Tipos de proteínas	Concentración aumentada	Concentración disminuida
Inhibidores de la proteasa	α_1-Antripsina α_2-Macroglobulina	
Proteínas de la coagulación	Fibrinógeno Protrombina Factor VIII Plasminógeno	
Proteínas del complemento	$C1_q$ C2, B C3, C4, C5 C56 C1 INH	Properdina
Otros	Haptoglobina Ferroxidasa Proteína C reactiva Proteína asociada al amiloide	Albúmina Lipoproteínas de alta densidad Lipoproteínas de baja densidad

Nota clínica

El tratamiento antibiótico de una infección, indicado quizá por un incremento de la concentración de la proteína C reactiva, sólo debe iniciarse después de haber obtenido muestras adecuadas para el estudio microbiológico.

En recién nacidos y pacientes inmunodeprimidos, la infección bacteriana puede ser difícil de diagnosticar en sus etapas precoces. Si no se realiza el diagnóstico, pueden ocurrir consecuencias fatales. En la práctica, una concentración de proteína C reactiva en el plasma superior a 100 mg/L (límite de referencia: < 10 mg/L) suele interpretarse como índice de infección.

INANICIÓN Y RESPUESTA METABÓLICA A LA AGRESIÓN

Las respuestas metabólicas a la agresión y a la inanición son completamente diferentes. Después de una agresión el organismo está en guerra, se movilizan las defensas, aumenta la actividad metabólica y los recursos se dirigen al lugar de la acción. En la inanición, el organismo está en estado de escasez, los recursos se racionan y la actividad metabólica se limita al mínimo para la supervivencia. Las dos situaciones son completamente diferentes, pero en la práctica clínica ambas pueden producirse de forma simultánea. El paciente gravemente lesionado no suele comer de forma prioritaria. Cuando la inanición y la respuesta metabólica a la agresión ocurren juntas, es menos probable que la evolución clínica sea buena. Si un paciente con un traumatismo grave también está afectado nutricionalmente, puede estar expuesto a:

- Inmunosupresión.
- Disminución de la curación de la lesión.
- Reparación tisular retrasada.
- Debilidad muscular.

Todo esto contribuye a prolongar la convalecencia, incrementa la morbilidad y oscurece el pronóstico.

La importancia de un soporte nutricional adecuado y precoz para los pacientes gravemente lesionados no puede exagerarse. En el estado catabólico, se precisan grandes cantidades de energía y aminoácidos para reponer las pérdidas. El enfoque nutricional y la valoración adecuada del paciente traumático se comentan en las páginas 97-99.

Además de asegurar una nutrición adecuada, algunos investigadores creen que otros tratamientos pueden potenciar la recuperación del paciente después de traumatismos, quemaduras o infecciones graves. Las estrategias que reducen la respuesta inflamatoria y potencian la síntesis de proteínas y la reparación tisular están siendo evaluadas.

Caso clínico 43

Un hombre de 28 años de edad ingresa en la unidad de cuidados intensivos después de un accidente de tráfico grave en el que ha sufrido múltiples lesiones. Después de la recuperación inicial y la cirugía de las lesiones, se considera estable, aunque está en coma.

- ¿Cuál es el papel de las determinaciones bioquímicas en el tratamiento de este paciente?

Comentario en la página 156.

Respuesta metabólica a la agresión

- La respuesta metabólica a la agresión es una respuesta fisiológica protectora.
- La fase de descenso corresponde al choque clínico y los cambios fisiológicos restauran el volumen de sangre circulante y mantienen la perfusión tisular.
- La fase de incremento supone cambios en el metabolismo para asegurar que la energía está disponible para los tejidos que dependen de ella.
- La fase de incremento persiste hasta que la respuesta inflamatoria permite la curación tisular o la erradicación de la infección.
- Las mediciones de la concentración de proteína C reactiva en el plasma son útiles para la monitorización día a día de los cambios en la respuesta inflamatoria.

Material protegido por derechos de autor

MALABSORCIÓN

FISIOLOGÍA DE LA DIGESTIÓN Y LA ABSORCIÓN

Después de haber sido decompuestos inicialmente en parte por la cocción y la masticación, los alimentos son asimilados por el organismo mediante la acción combinada de dos procesos: digestión y absorción. Los nutrientes principales (glúcidos, proteínas y lípidos) son degradados enzimáticamente en compuestos de baja masa molar. Las enzimas digestivas son secretadas por el estómago, el páncreas y el intestino delgado.

El transporte de los productos de la digestión al interior de las células epiteliales, y desde aquí a la sangre portal, se denomina absorción. La absorción de algunos nutrientes es pasiva mientras que la de otros requiere un transporte activo.

MALABSORCIÓN

El fracaso de la digestión se denomina correctamente mala digestión. El término *malabsorción* describe la alteración de los mecanismos absortivos, pero en la práctica se usa para abarcar ambos trastornos. La malabsorción es un cuadro que puede ocurrir en cualquier etapa de la vida debido a una serie de causas diversas (fig. 1).

Los efectos clínicos de la malabsorción se deben a la imposibilidad para absorber nutrientes. Las consecuencias principales de la malabsorción generalizada surgen de la inadecuada entrada de energía, lo que da lugar a pérdida de masa corporal en los adultos y a retraso del crecimiento en los niños.

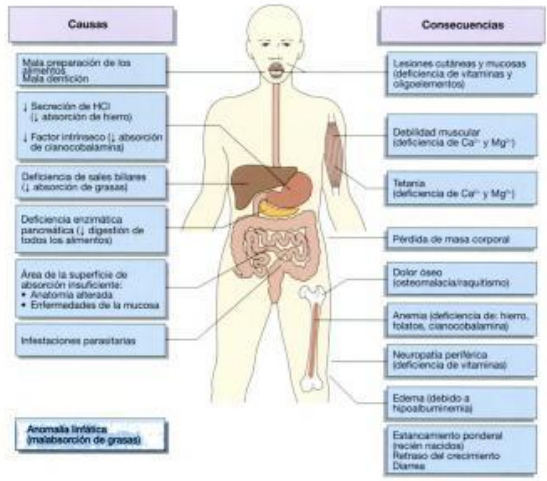

Causas
Mala preparación de los alimentos
Mala dentición
↓ Secreción de HCl (↓ absorción de hierro)
↓ Factor intrínseco (↓ absorción de cianocobalamina)
Deficiencia de sales biliares (↓ absorción de grasas)
Deficiencia enzimática pancreática (↓ digestión de todos los alimentos)
Área de la superficie de absorción insuficiente:
• Anatomía alterada
• Enfermedades de la mucosa
Infestaciones parasitarias
Anomalía linfática (malabsorción de grasas)
Consecuencias
Lesiones cutáneas y mucosas (deficiencia de vitaminas y oligoelementos)
Debilidad muscular (deficiencia de Ca^{2+} y Mg^{2+})
Tetania (deficiencia de Ca^{2+} y Mg^{2+})
Pérdida de masa corporal
Dolor óseo (osteomalacia/raquitismo)
Anemia (deficiencia de: hierro, folatos, cianocobalamina)
Neuropatía periférica (deficiencia de vitaminas)
Edema (debido a hipoalbuminemia)
Estancamiento ponderal (recién nacidos)
Retraso del crecimiento
Diarrea

Fig. 1 **Causas y consecuencias de la malabsorción.**

Diagnóstico

Cuando se sospecha una malabsorción es esencial una historia dietética detallada para establecer los patrones y hábitos de alimentación. La endoscopia y la biopsia son, con mucho, las herramientas más importantes de las que se dispone para el estudio de los trastornos del tracto gastrointestinal. Permiten el estudio macro y microscópico de la mucosa intestinal y son las técnicas que se emplean sistemáticamente para diagnosticar las causas mayores de malabsorción como la enfermedad celíaca. Los exámenes radiológicos son útiles cuando se detecta una anomalía de la anatomía del intestino y de su motilidad. Aunque no suelen estudiarse, es importante valorar el estado de los dientes y las encías, y la adecuación de la secreción salivar, ya que desempeñan un papel importante en el inicio de la digestión.

Si la entrada de nutrientes con la dieta es adecuada, la presencia de malabsorción a partir del intestino delgado suele estar indicada por cambios en las heces, especialmente por diarrea. Puede considerarse que una diarrea es debida a malabsorción sólo si se han descartado otras causas, como infección y abuso de laxantes. El abuso de laxantes es un diagnóstico importante que puede pasarse por alto. Si se sospecha su abuso, es fácil realizar un esquema de los laxantes.

En caso de malabsorción de lípidos, estos compuestos pueden detectarse en las heces mediante el examen microscópico, o preferiblemente, puede medirse su contenido en las heces. Cuando no se absorben moléculas pequeñas como los monosacáridos, éstos ejercen un efecto osmótico que evita la absorción de agua en el intestino grueso, dando lugar a heces voluminosas y acuosas.

Exámenes bioquímicos

Los exámenes bioquímicos en el estudio de los trastornos gastrointestinales corresponden a uno de los dos grupos siguientes: exámenes bioquímicos que identifican la malabsorción y pruebas de la función pancreática. Las que se realizan con mayor frecuencia se comentan después. No existe un acuerdo total entre los investigadores sobre cuáles son los mejores exámenes bioquímicos que pueden hacerse.

Exámenes bioquímicos para la malabsorción

- *Lípido en las heces.* La presencia de heces grasas es un signo importante de malabsorción. Pueden recogerse muestras de heces durante un período de 5 días para medir el contenido de lípidos.
- *Examen microscópico de las heces.* Puede observarse directamente la presencia de glóbulos de grasa.
- *Prueba de sobrecarga de grasa.* La detección de quilomicrones en el plasma de pacientes sometidos previamente a una sobrecarga normalizada de grasa indica que ha ocurrido una cierta digestión y absorción de las grasas.
- *Prueba en aire espirado con triglicérido-^{14}C.* Se administra una dosis oral de triglicérido marcado radiactivamente (p. ej., trioleína-^{14}C en la que el ácido graso contiene la marca), que es absorbido y metabolizado. La fracción de $^{14}CO_2$ en el aire espirado es una medida de la eficacia de la digestión y la absorción.
- *Prueba de absorción de la D-xilosa.* Se realiza una medición de la concentración de *D*-xilosa en el plasma después de una dosis oral, que informa sobre la capacidad intestinal para absorber monosacáridos.

Pruebas de función pancreática

- *Prueba de Lundh.* Se recoge el contenido duodenal después de una comida y se mide la concentración catalítica de una enzima pancreática, como la tripsina o la amilasa.

Tabla 1 **Exámenes bioquímicos adicionales que se emplean en el estudio de la enfermedad gastrointestinal**

Prueba	Objetivo
Prueba de urea en el aire espirado	Se emplea para identificar a pacientes con infección por *Helicobacter pylori*, que se asocia estrechamente con la enfermedad ulcerosa péptica
Prueba de hidrógeno en el aire espirado	Valora el crecimiento bacteriano en el intestino
Prueba de tolerancia a la lactosa	Pueden emplearse diferentes disacáridos, como la lactasa o la sucrosa, para detectar defectos enzimáticos funcionales específicos
Contenido catalítico de quimotripsina o elastasa pancreática en las heces	Las pruebas indirectas de la función pancreática se emplean en la valoración de la función pancreática, principalmente en la mucoviscidosis
Permeabilidad intestinal	Los polímeros biológicamente inertes se emplean para valorar la permeabilidad de la mucosa mediante la medición de su secreción en la orina después de una sobrecarga oral
Prueba de Schilling	Valora la absorción de cianocobalamina

- *Prueba de la secretina.* Una inyección intravenosa de secretina estimula la secreción pancreática, que se valora a través de la aspiración del contenido intestinal y la medición de la concentración catalítica de tripsina o de α-amilasa.
- *Prueba del dilaurato de fluoresceína.* El dilaurato de fluoresceína es hidrolizado por la colesterol-éster-hidrolasa de la secreción pancreática. La fluoresceína hidrosoluble es absorbida y excretada en la orina, donde se mide su fluorescencia como una evaluación indirecta de la función pancreática.

En la tabla 1 se muestran otras pruebas que pueden utilizarse en el estudio de la malabsorción y la enfermedad intestinal.

Enfermedad gastrointestinal

Existen muchos trastornos asociados con malabsorción. La malabsorción generalizada se produce por una serie de causas. Éstas son las siguientes:

- Digestión inadecuada, que se observa en la pancreatitis crónica como consecuencia de una liberación insuficiente de enzimas pancreáticas.
- Superficie mucosa intestinal inadecuada (fig. 2), como ocurre en la enfermedad celíaca.
- Inflamación que afecta la mucosa, la submucosa y frecuentemente todas las estructuras del intestino, como ocurre en la enfermedad de Crohn.
- Infecciones del intestino que causan problemas intestinales. Pueden ser agudas como en el caso de la *Salmonella* o crónicas como en el esprue tropical.
- Anomalía anatómica intestinal o intestino insuficiente. Esto puede ocurrir después de cirugía repetida por trastornos crónicos, como la enfermedad de Crohn o después de un infarto intestinal y extirpación del intestino necrótico.

La enfermedad neoplásica no suele asociarse con malabsorción si no existe una motilidad intestinal anormal que permite que la flora bacteriana prolifere o si el tumor secreta una hormona como el péptido intestinal vasoactivo, que causa diarrea (pág. 132).

La secreción inadecuada de sales biliares ocurre en varias formas de enfermedad hepática y produce una malabsorción de las grasas. Los pacientes pueden presentar los signos clínicos de la malabsorción generalizada en el momento máximo de la enfermedad hepática subyacente. La absorción inadecuada de grasas se asocia con alteración de la absorción de calciol (una vitamina liposoluble). Si no hay una exposición solar adecuada, los pacientes pueden ser deficientes en vitamina D e incapaces de absorber el calcio en el intestino. Esto puede dar lugar a la aparición de osteomalacia o raquitismo.

En ciertos cuadros bien definidos tiende a producirse la malabsorción de sustancias específicas como la malabsorción de cianocobalamina, que conduce a anemia perniciosa. Esto sucede cuando se pierde la producción de factor intrínseco debido a atrofia de la mucosa gástrica. Los pacientes también pueden tener deficiencias hereditarias de sacaridasas intestinales como la lactasa, que causa malabsorción cuando el paciente bebe leche o come derivados lácteos. Esto se conoce como intolerancia a la lactosa.

Tubo simple
Área de la superficie = 0,3 m²
Pliegues de mucosa
El área de la superficie aumenta hasta = 1,0 m²
Vellosidades de la mucosa
El área de la superficie aumenta hasta = 10 m²
Microvellosidades
El área de la superficie aumenta hasta = 200 m²

Fig. 2 **Efectos de la estructura mucosa sobre el área de la superficie de absorción del intestino delgado.**

Caso clínico 44

Una mujer de 69 años de edad, que se ha recuperado de forma excelente después de la extirpación local de un tumor mamario 8 años antes, se presenta con pérdida de peso, dolores óseos y debilidad. Estos síntomas se han desarrollado durante varios meses. Su familia está preocupada porque no se cuida y no come de forma adecuada. No hay evidencia clínica de recurrencia del tumor de mama. Los exámenes bioquímicos hepáticos muestran sólo una elevación de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma (7,2 μkat/L).

- ¿Qué otros exámenes bioquímicos pueden ser de ayuda para establecer un diagnóstico?

Comentario en la página 156.

Nota clínica

Muchos pacientes con malabsorción reconocen que algunos alimentos de su dieta –generalmente alimentos grasos– les producen diarrea. Los evitan y reducen así su ingestión de grasas. Como consecuencia, la excreción fecal de grasa puede ser normal a causa de su baja ingestión de grasa en la dieta. Es importante comprender que un resultado «anormal» no siempre indica la existencia de una enfermedad, ni un resultado «normal» la descarta. Hay que tener cuidado con reaccionar de forma excesiva ante un resultado «ligeramente anormal» en una persona que, por otro lado, está sana.

Malabsorción

- Si se sospecha una malabsorción, es esencial realizar una historia dietética detallada para establecer el modelo y los hábitos alimentarios.
- La endoscopia y la biopsia son las herramientas más importantes y con frecuencia permiten hacer un diagnóstico específico.
- Los exámenes bioquímicos en el estudio de los trastornos gastrointestinales pueden ser de dos tipos: exámenes bioquímicos y pruebas de función pancreática.

Material protegido por derechos de autor

HIERRO

El hierro es un elemento esencial en los seres humanos; el ion hierro(II) central del grupo hemo, el constituyente no proteico de la hemoglobina (fig. 1). La hemoglobina es responsable del transporte y la liberación de oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. La deficiencia de hierro causa un fallo en la síntesis del hemo, dando lugar a anemia y, por tanto, hipoxia tisular. El hemo también forma parte de la mioglobina en el tejido muscular.

Los citocromos y muchas otras enzimas celulares también contienen hierro, pero en general no se afectan, excepto en casos de deficiencia muy grave de hierro.

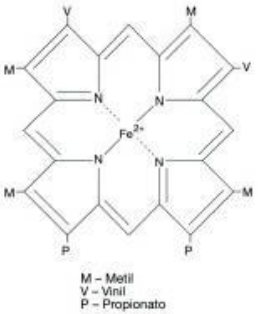


Fig. 1 **Estructura del hemo.**

FISIOLOGÍA DEL HIERRO

Existen 50-70 mmol de hierro(II+III) en el organismo. Las tres cuartas partes se encuentran en forma de complejo molecular en el hemo. La mayor parte del resto está en los depósitos tisulares unida a las proteínas de almacenamiento de hierro, ferritina y hemosiderina. Menos de un 1% del hierro corporal está en el plasma, donde se asocia con la proteína transportadora de hierro(III), la transferrina. El hierro del organismo se reutiliza de una manera eficaz. La ingestión en la dieta es de alrededor de 0,35 mmol cada día. Los factores que regulan la absorción intestinal de hierro no están bien establecidos (fig. 2).

Las concentraciones de hierro en el plasma varían con la edad y el sexo. Las concentraciones fisiológicas en los adultos suelen oscilar entre 18 y 45 µmol/L en los hombres y entre 14 y 32 µmol/L en las mujeres. En ambos grupos hay un ritmo circadiano marcado de la concentración de hierro en el plasma.

El hierro(III) es transportado en plasma unido a una glicoproteína específica llamada transferrina, cada molécula de la cual transporta dos iones Fe^{3+} junto con el hidrogenocarbonato como un anión. Hay una serie de factores que pueden disminuir la concentración de hierro en el plasma independientemente del contenido de hierro del organismo. Estos factores son la respuesta de fase aguda a la infección, los traumatismos y la enfermedad neoplásica.

EXAMEN BIOQUÍMICO DE LOS TRASTORNOS DEL HIERRO

Hay varias magnitudes bioquímicas que son útiles para el diagnóstico de la deficiencia y la sobrecarga de hierro:

- *La concentración de hierro en el plasma* tiene un valor limitado; es de mayor utilidad para el diagnóstico de la sobrecarga de hierro y la intoxicación aguda por hierro.
- *La capacidad total de fijación de hierro* del plasma es una medida indirecta de la concentración de transferrina, aunque la concentración de transferrina en el plasma se puede medir directamente. En condiciones fisiológicas, la transferrina está saturada con hierro(III) en alrededor del 30%. Cuando desciende por debajo del 15%, es probable que exista una deficiencia de hierro y puede esperarse algún grado de efecto clínico. Un alto porcentaje de saturación es el marcador más sensible de la sobrecarga de hierro. Al igual que la concentración de hierro en el plasma, la de transferrina está disminuida como parte de la respuesta de fase aguda. La malnutrición proteico-energética también disminuye la síntesis de transferrina por el hígado y por tanto su concentración en el plasma.
- *La concentración de ferritina en el plasma* es el mejor indicador de los depósitos corporales de hierro. Normalmente es superior a 12 µg/L. La respuesta de fase aguda a infección, lesión o enfermedad neoplásica puede dar lugar a incrementos en la concentración de ferritina en el plasma, haciendo que el diagnóstico de la deficiencia de hierro marginal sea difícil en estas circunstancias.
- *La concentración de protoporfirina en los eritrocitos* suele ser inferior a 1 µmol/L. Este precursor del grupo hemo está marcadamente aumentado en la deficiencia de hierro. Esta concentración también está afectada en la porfiria y en caso de exposición a compuestos inorgánicos de plomo.

DEFICIENCIA DE HIERRO

La anemia ferropénica es la más frecuente de las deficiencias de un nutriente aislado. Millones de personas en todo el mundo están afectadas, con una calidad de vida y una eficacia en el trabajo gravemente afectadas. Las causas principales son la pérdida crónica de sangre y la escasa ingestión con la dieta de hierro biodisponible; por ejemplo, la captación de hierro de la dieta puede estar disminuida por una serie de constituyentes dietéticos como el ácido fítico y la fibra. La deficiencia de hierro también puede ocurrir en la enfermedad celíaca y en otros trastornos intestinales en los que existe malabsorción.

En todos los casos de anemia ferropénica es importante diagnosticar el trastorno subyacente, especialmente la enfermedad neoplásica, la presencia de parásitos intestinales o cualquier otra enfermedad intestinal que puede causar pérdida crónica de sangre. La deficiencia de hierro también puede presentarse durante el embarazo, incluso en la mujer bien nutrida, debido a los requerimientos de hierro aumentados por el feto en desarrollo.

La anemia ferropénica se desarrolla en tres etapas:

- *Una disminución de los depósitos de hierro sin afectación funcional.* Las concentraciones de ferritina en el plasma inferiores a 12 µg/L lo confirman.

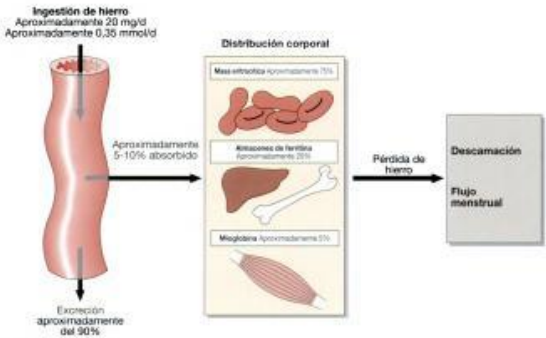


Fig. 2 **Equilibrio del hierro.**

Material protegido por derechos de autor

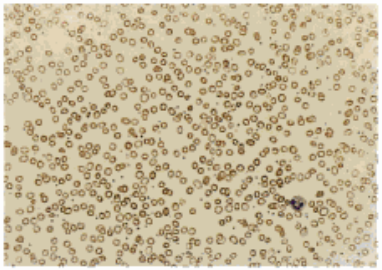


Fig. 3 **Microfotografía de una extensión sanguínea con deficiencia de hierro.**

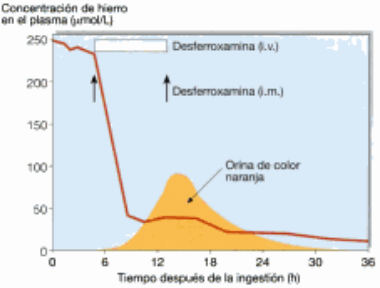


Fig. 4 **Efecto de la desferroxamina sobre la excreción de hierro en caso de sobredosis.**

- *Eritropoyesis deficiente.* La concentración de hemoglobina en la sangre se mantiene dentro del intervalo de referencia, pero la de protoporfirina en los eritrocitos está aumentada. La síntesis de transferrina está aumentada y el porcentaje de saturación está disminuido. Cuando se alcanza una saturación del 15% o menos, se afecta la capacidad de trabajo.
- *Anemia ferropénica.* La concentración de hemoglobina en la sangre es baja, lo que da lugar a una anemia hipocroma y microcítica (fig. 3). En la médula ósea se observa una escasa tinción del hierro. Sólo en los estadios finales de la anemia ferropénica se observan concentraciones de hierro en el plasma bajas.

Tratamiento

El tratamiento oral con sales de hierro se emplea ampliamente para tratar la anemia ferropénica. Puede tardarse hasta 6 meses en recuperar los depósitos de hierro. El cumplimiento de la prescripción es un problema ya que pueden darse efectos secundarios como náuseas, diarrea y otros síntomas intestinales. Todos ellos pueden limitarse si las sales de hierro se toman junto con alimentos. Durante el embarazo está muy extendida la prescripción de una combinación de sales de hierro y folatos.

SOBRECARGA DE HIERRO

No existe un mecanismo mayor de excreción de hierro, excepto por descamación celular y pérdida oculta de sangre en las heces, por lo que la sobrecarga de hierro es siempre una posibilidad cuando se prescribe un tratamiento con hierro. La sobrecarga de hierro también puede ser causada por transfusiones de sangre de forma crónica. Otras dos situaciones en las que se puede observar son la hemocromatosis y la intoxicación por hierro.

Hemocromatosis

La hemocromatosis («diabetes bronceada») es una enfermedad hereditaria relativamente frecuente caracterizada por un aumento de la absorción de hierro y un depósito de hierro en diversos órganos, lo que da lugar a fibrosis y fallo orgánico. La presentación clínica varía enormemente dependiendo de la ingestión de hierro con la dieta, el abuso de alcohol o la presencia de hepatotoxinas. Las mujeres se afectan con menor gravedad que los hombres, ya que están protegidas por la pérdida fisiológica de hierro durante la menstruación y en el embarazo. El contenido corporal de hierro puede estar aumentado hasta diez veces más de lo normal.

Los signos clínicos son fatiga crónica y, en casos extremos, pigmentación cutánea, diabetes mellitus, hipogonadismo, cirrosis hepática y hepatoma. La concentración de hierro en el plasma está aumentada, con una saturación casi completa de la transferrina. La concentración de ferritina en el plasma está marcadamente aumentada hasta más de 500 µg/L. La sobrecarga crónica de hierro suele tratarse con venotomías repetidas.

Intoxicación por hierro

La ingestión accidental de comprimidos de sales de hierro por los niños es frecuente y puede poner en peligro su vida. Los síntomas son náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y hematemesis. En los casos graves puede haber hipotensión, lesión hepática y coma. La concentración de hierro en el plasma está aumentada y la transferrina está saturada (por encima del 70%).

La intoxicación aguda por hierro se trata con la quelación del hierro en el estómago y en el plasma con desferroxamina (fig. 4). El hierro quelado se excreta en la orina en forma de un complejo de color naranja intenso. Esto no se debe confundir con la mioglobinuria.

Nota clínica

Una anemia hipocroma microcítica, con ausencia de tinción del hierro en una biopsia de médula ósea, es el mejor índice diagnóstico de la deficiencia de hierro establecida.

Caso clínico 45

Una mujer de 42 años de edad presenta una historia de letargia creciente, vértigos y dificultad para respirar. Tiene el cabello y las uñas quebradizas. Refiere palpitaciones con el ejercicio y con algunos episodios especialmente intensos. El estudio bioquímico en el plasma muestra los siguientes resultados:

[Hierro]: 4 µmol/L
Saturación de transferrina: 10%
[Ferritina]: < 5 µg/L

- ¿Cuál es el diagnóstico y qué otros estudios debían haberse hecho primero?

Comentario en la página 156.

Hierro

- La deficiencia de hierro es causada habitualmente por la combinación de pérdida de sangre y baja ingestión en la dieta.
- La deficiencia de hierro puede diagnosticarse por el hallazgo de una anemia microcítica hipocroma.
- La concentración de ferritina en el plasma es la magnitud bioquímica más fiable para la deficiencia de hierro.
- La sobrecarga de hierro puede aparecer después de extracciones múltiples de sangre.
- La sobrecarga de hierro se diagnostica por el hallazgo de unas concentraciones de hierro y ferritina y un porcentaje de saturación de transferrina aumentados.
- La intoxicación accidental por hierro en niños es una urgencia médica importante.

Material protegido por derechos de autor

COBRE Y CINC

COBRE

El cobre es un oligoelemento que forma parte de una amplia variedad de metaloenzimas intracelulares, incluyendo citocromo oxidasa, superóxido dismutasa, tirosinasa, dopamina hidroxilasa y lisil oxidasa. La mayor parte del cobre presente en el plasma se asocia con la proteína específica transportadora de cobre, la ferroxidasa o ceruloplasmina.

FISIOLOGÍA DEL COBRE

La ingestión diaria media de cobre es de unos 25 µmol. Alrededor del 50% del cobre ingerido se absorbe en el estómago y el intestino delgado (figura 1). Aunque el cobre está presente en la mayoría de los alimentos, hay evidencia que no todas las dietas modernas contienen suficiente cobre, especialmente si se consumen grandes cantidades de glúcidos refinados. El cobre que se absorbe es transportado hasta el hígado por la circulación portal unido a la albúmina y es exportado a los tejidos periféricos principalmente unido a la ferroxidasa y, en menor cantidad, a la albúmina.

El cobre está presente en todos los tejidos metabólicamente activos. Los contenidos más altos se encuentran en el hígado y el riñón, aunque también hay cantidades significativas en el músculo esquelético y cardíaco y en el hueso. El hígado contiene el 10% del contenido corporal de cobre, que es de 1200 µmol. El exceso de cobre se excreta en la bilis hacia el intestino. La excreción fecal de cobre (12,5 µmol/24 h) es la suma del cobre de la dieta que no se ha absorbido y del que se ha excretado de nuevo en el intestino.

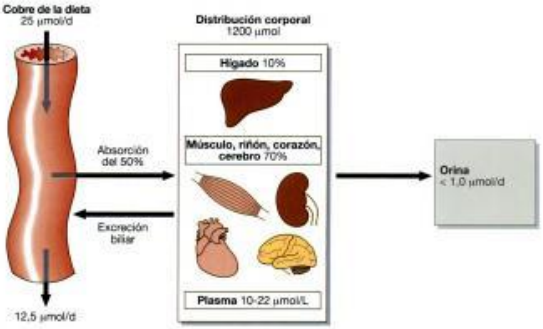


Fig. 1 **Equilibrio del cobre.**

MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

Se necesita una serie de magnitudes diferentes para diagnosticar los trastornos del metabolismo del cobre. Son las siguientes:

- *Concentración de cobre en plasma.* Las concentraciones fisiológicas suelen estar entre 10 a 22 µmol/L, de los que el 90% está unido a la ferroxidasa. La concentración de cobre puede variar debido a cambios en el propio cobre o a cambios en la concentración de ferroxidasa.
- *Concentración de ferroxidasa (ceruloplasmina) en el plasma.* Las concentraciones fisiológicas en el adulto suelen oscilar entre 200-600 mg/L. La concentración de ferroxidasa en el plasma está muy aumentada en la reacción de fase aguda y, en algunos casos, puede ser tan alta que aumente la concentración de cobre en el plasma hasta 45 µmol/L. La concentración de ferroxidasa en el plasma puede ser útil en la interpretación de las concentraciones de cobre en el plasma.
- *Excreción de cobre en la orina.* La excreción fisiológica es inferior a 1,0 µmol/24 h.

DEFICIENCIA DE COBRE

Tanto los niños como los adultos pueden presentar una deficiencia sintomática de cobre. Los recién nacidos prematuros son los más susceptibles, ya que los depósitos de cobre en el hígado se constituyen en el tercer trimestre del embarazo. En los adultos, la deficiencia suele encontrarse después de la cirugía de derivación intestinal o en pacientes con nutrición parenteral. Los síntomas varían desde enfermedad ósea hasta anemia hipocroma microcítica resistente al hierro.

TOXICIDAD POR COBRE

La toxicidad por cobre es rara y suele deberse a la administración de soluciones de sulfato de cobre(II). El sulfato de cobre(II) por vía oral puede originar una perforación gástrica. Las concentraciones de cobre en el plasma pueden estar muy elevadas. El cobre es tóxico para muchos órganos, pero la lesión tubular renal es el principal trastorno. El tratamiento se basa en la quelación con penicilamina.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DEL COBRE

Hay dos errores innatos del metabolismo del cobre: el síndrome de Menkes y la enfermedad de Wilson.

Síndrome de Menkes

El síndrome de Menkes es un trastorno muy infrecuente aunque fatal, que se presenta en niños en forma de retraso de crecimiento y retraso mental, con lesiones de los vasos sanguíneos principales y enfermedad ósea. Un signo característico es el «pelo duro» *(pilo torti)*.

Enfermedad de Wilson

En todos los adolescentes o jóvenes con una enfermedad neurológica o hepática no explicada se debe investigar la presencia de la enfermedad de Wilson, ya que este cuadro es fatal si no se diagnostica y se trata. Los síntomas son el resultado del depósito de cobre en el hígado, el cerebro y el riñón. Los depósitos de cobre en el ojo se pueden ver a veces como un pigmento marrón alrededor del iris (anillo de Kayser-Fleischer).

Se cree que el defecto hereditario en la enfermedad de Wilson se encuentra en el gen que codifica una enzima implicada en la excreción de cobre a la bilis y su reabsorción en el riñón. La excreción urinaria de cobre es alta y las concentraciones séricas son bajas (tabla 1). Sigue sin estar claro qué es exactamente lo que causa las concentraciones bajas de ceruloplasmina en estos pacientes. La confirmación se realiza por la medición del contenido de cobre en una biopsia hepática, que suele ser superior a 250 mg/kg (en seco) en los pacientes con la enfermedad.

El tratamiento se realiza con la administración de un agente quelante, la penicilamina, para favo-

Nota clínica

En la población general, la deficiencia de cobre puede ser un factor de riesgo cardiovascular, puesto que tanto estudios en algunos animales como en seres humanos muestran que una dieta baja en cobre combinada con una ingestión elevada de glúcidos puede producir hipercolesterolemia y anomalías cardíacas.

Material protegido por derechos de autor

recer la excreción urinaria de cobre. Los pacientes son tratados con penicilamina oral durante toda la vida y precisan una monitorización regular para asegurar el cumplimiento de la prescripción y buscar los efectos secundarios. También se puede plantear el trasplante hepático, particularmente en los pacientes jóvenes con enfermedad grave.

Tabla 1 **Magnitudes bioquímicas en pacientes con enfermedad de Wilson**

Magnitud y unidad	Adulto sano	Enfermedad de Wilson
Concentración de cobre en el plasma µmol/L	10-22	< 10
Concentración de ferroxidasa* en el plasma mg/L	200-600	< 200
Excreción de cobre en la orina µmol/24 h	< 1	5-15
Contenido de cobre en el hígado (en seco) mg/kg	20-50	> 250

*Ceruloplasmina

Caso clínico 46

Una joven de 15 años de edad presenta dolor abdominal y diarrea durante 3 días. Está ictérica y se establece un diagnóstico de presunción de hepatitis, pero no se detectan antígenos séricos en el plasma. Posteriormente muere de forma fulminante por una insuficiencia hepática. En la autopsia se encontró que el contenido de cobre en el hígado era muy elevado.

- ¿Qué exámenes bioquímicos deben practicarse a la hermana pequeña de esta paciente?

Comentario en la página 156.

CINC

El cinc es un oligoelemento presente en más de 200 metaloproteínas con una amplia variedad de funciones. Algunos ejemplos son: carbonato-deshidratasa, alcohol-deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y receptores de hormonas esteroideas.

FISIOLOGÍA DEL CINC

La ingestión diaria promedio en la dieta de cinc es alrededor de 150 µmol (fig. 2). Está presente en todos los alimentos ricos en proteínas. Se absorbe alrededor del 30%. La absorción está reducida en presencia de fitatos. En el hígado, el cinc se incorpora a las metaloenzimas, mientras que en la sangre la mayor parte del cinc está contenida en los eritrocitos. En el plasma, el 90% del cinc está unido a la albúmina y el 10% a la α_2-macroglobulina. Las reservas de cinc en el organismo son pequeñas y están localizadas principalmente en el músculo y el hueso. El cinc se excreta en la orina, la bilis, el jugo pancreático y la leche de las madres lactantes.

EXAMEN DE LABORATORIO

El hallazgo repetido de una concentración de cinc en el plasma inferior a 5 µmol/L es indicativa de una deficiencia inminente de cinc y precisa ser estudiada. Al contrario que el cobre, la concentración de cinc en el plasma desciende durante la respuesta de fase aguda a la lesión o la infección.

La deficiencia dudosa de cinc se demuestra mejor con una respuesta clínica positiva a la suplementación. El cinc oral o intravenoso hace regresar los signos y síntomas de deficiencia de cinc en pocas semanas.

DEFICIENCIA DE CINC

La deficiencia de cinc ocurre tanto en adultos como en niños debido a su falta en la dieta. En los niños, el ritmo de crecimiento durante la recuperación de una etapa de hambre se ha relacionado claramente con el suplemento dietético de cinc biodisponible. Se sabe que la deficiencia de cinc se produce en pacientes con nutrición intravenosa y produce un exantema cutáneo característico (fig. 3) y pérdida de pelo. Otra complicación es la curación interrumpida y retrasada de las heridas. La acrodermatitis enteropática, un raro trastorno hereditario del metabolismo del cinc, se manifiesta en la infancia como un exantema cutáneo. Si no se trata, el pronóstico es malo, pero el tratamiento con cinc oral produce la remisión completa. El cinc es antagonizado por el cadmio y la deficiencia de cinc puede ser una consecuencia de la intoxicación crónica por cadmio.

TOXICIDAD POR CINC

La toxicidad por cinc es rara. Suele deberse a la exposición a grandes cantidades de humos de cinc. Es difícil producir toxicidad por medios dietéticos. Sin embargo, en casos de autoenvenenamiento con sales de cinc, los síntomas son fiebre, vómitos, calambres estomacales y diarrea.

Fig. 3 **Lesiones cutáneas en la deficiencia de cinc.**

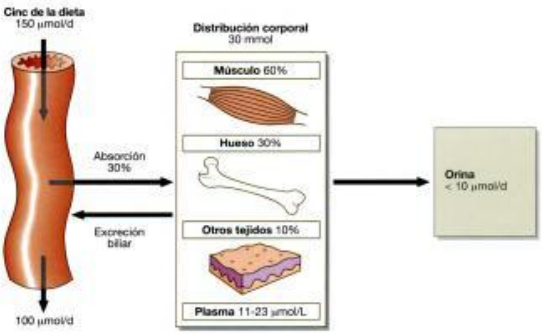


Fig. 2 **Equilibrio del cinc.**

Cobre y cinc

- El diagnóstico de una deficiencia grave de cobre puede hacerse midiendo la concentración de cobre en el plasma. Deben estudiarse los valores inferiores a 10 µmol/L en los adultos e inferiores a 5,0 µmol/L en los neonatos.
- El principal error innato del metabolismo del cobre es la enfermedad de Wilson.
- La enfermedad de Wilson es tratable pero precisa un diagnóstico precoz.
- Una ingestión de cinc adecuada es necesaria para el crecimiento de los niños.
- La deficiencia sintomática de cinc en los adultos causa dermatitis, pérdida del pelo y mala curación de las heridas.
- Las concentraciones de cinc en el plasma persistentemente por debajo de 5 µmol/L avisan de una inminente deficiencia clínica.

Material protegido por derechos de autor

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

El efecto de la mayoría de los fármacos se valora por la observación de los cambios en el estado clínico del paciente. La monitorización farmacoterapéutica consiste en la medición de las concentraciones del medicamento en plasma o saliva como una forma de valorar lo adecuado de la dosificación. Esto es particularmente importante en aquellos fármacos de los que no existe una buena medida objetiva de su eficacia y sí existe un riesgo grave de toxicidad. Para que la modificación farmacoterapéutica sea válida, debe existir una relación probada entre la concentración de fármaco en el plasma y el efecto clínico.

Después de la administración de un fármaco, la gráfica de su concentración en el plasma en función del tiempo muestra una curva parecida a la de la figura 1. Esta curva, generalmente con un trazado gráfico semilogarítmico sobre el papel, puede proporcionar información útil como el tiempo, la semivida del fármaco (t $^1/_2$) y el volumen de distribución. Estos datos se pueden emplear para estimar la dosis correcta que debe administrarse cuando se ha medido una concentración en el plasma. Después de haber administrado varias dosis similares, el patrón alcanza una situación estable, en el que la concentración en el plasma oscila entre un máximo y un mínimo. Habitualmente son necesarias unas cinco semividas para alcanzar una concentración estable. En esta situación, existe una relación estable entre dosis y efecto y pueden tomarse con confianza las decisiones respecto a los cambios en las dosis. Para la mayoría de los medicamentos existe una relación lineal entre dosis y concentración en el plasma. No obstante, la fenitoína muestra una cinética no lineal (fig. 2).

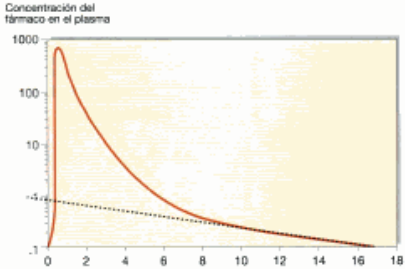


Fig. 1 **Concentración de un fármaco en el plasma después de su administración.**

MUESTRAS PARA MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

La concentración de un fármaco en el plasma o la saliva cambia constantemente durante el período del tratamiento, y para comparar un tratamiento con otro, debe normalizarse el proceso. Cuando se obtiene una muestra para realizar la monitorización farmacoterapéutica es importante lo siguiente:

- Preguntar al paciente sobre el cumplimiento de la prescripción.
- Buscar fármacos que puedan interaccionar.
- Anotar la dosis y el tiempo transcurrido desde la última dosis.
- Obtener la muestra en un momento adecuado.

El mejor momento para obtener una muestra es justo antes de una dosis. Esto se conoce como *concentración mínima*.

Fig. 2 **Cinética no lineal de la fenitoína.**

INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES

Se precisa una gran cantidad de información para interpretar correctamente las concentraciones de los fármacos. Cuando las concentraciones son inferiores a lo que se esperaba, la causa más probable es la falta de cumplimiento de la prescripción. Si no ha habido un aumento de la dosificación, las dosis superiores a lo esperado indican que ha tenido lugar un cambio en otro tratamiento farmacológico o en la función hepática o renal. Es mucho más fácil interpretar los resultados si se dispone de informes acumulativos, ya que esto permite la comparación entre todos los resultados, siempre que se disponga de datos acerca de la dosificación.

Cada fármaco tiene un intervalo terapéutico que indica los límites entre los que la mayoría de los pacientes muestran un efecto terapéutico máximo con una toxicidad mínima. Sin embargo, esto es sólo una guía superficial. La concentración que en un paciente puede ser terapéutica, puede producir toxicidad en otro (fig. 3). En la tabla 1 se muestran las causas más probables que hacen que la concentración en el plasma esté por encima o por debajo del intervalo terapéutico.

Aunque las concentraciones de muchos fármacos se monitorizan en unidades especializadas como cardiología, neurología y oncología, en la mayoría de los laboratorios tan sólo debe medirse la concentración de un reducido número de fármacos. En la tabla 2 se muestran ejemplos de fármacos para los que

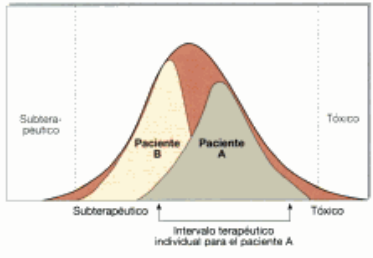


Tabla 1 **Motivos frecuentes de concentraciones subterapéuticas o tóxicas**

Concentraciones subterapéuticas
Incumplimiento
Dosis demasiado baja
Malabsorción
Metabolismo rápido
Concentraciones tóxicas
Sobredosis
Dosis demasiado alta
Dosis demasiado frecuente
Función renal alterada
Metabolismo hepático disminuido

Tabla 2 **Fármacos para los que está indicada la monitorización farmacoterapéutica**

Fármaco	Motivos para la monitorización farmacoterapéutica			Notas
	Toxicidad	Interacciones	Cumplimiento	
Fenitoína	✔	✔	✔	Tiene una cinética saturable
Digoxina	✔	✔	✔	Es altamente dependiente de la función renal
Teofilina	✔	✔	✔	Tiene un índice terapéutico bajo: la toxicidad es frecuente
Metotrexato	✔			Se excreta lentamente, los pacientes necesitan folatos
Ciclosporina	✔			Es nefrotóxico: debe medirse la concentración de creatinino en el plasma
Carbamacepina	✔	✔	✔	
Primidona	✔			Se metaboliza a fenobarbital: deben medirse ambas concentraciones
Fenobarbital	✔			
Gentamicina y otros aminoglucósidos	✔			Deben medirse las concentraciones «pico» y «valle»

Muchos de estos fármacos tienen un índice terapéutico bajo. Esto significa que la concentración a la que tiene lugar la toxicidad no es mucho más alta que la que es necesaria para los efectos terapéuticos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Algunos fármacos interfieren con el metabolismo y la excreción de otros, y como resultado de ello, añadir un fármaco alterará la concentración en el plasma de otro (fig. 4). En estas circunstancias, cuando el paciente está recibiendo una pauta corta del medicamento, es más adecuado interrumpir o disminuir la dosis temporalmente del fármaco que potencia, mejor que intentar restablecer la estabilidad. Por ejemplo, un asmático crónico, bien controlado con teofilina, presenta una infección pulmonar grave. Se le prescribe eritromicina (que puede interferir con la teofilina) y más tarde acude a su médico de cabecera refiriendo taquicardia y vértigo. Se encuentra que la concentración de teofilina en el plasma es 140 µmol/L, mucho más alta que el intervalo terapéutico de 55-110 µmol/L. Como todavía necesita el tratamiento con eritromicina, debe suspenderse la teofilina durante 2 días, para reiniciarla después a una dosis inferior. Una vez que se resuelva la infección, se puede reinstaurar la dosis original de teofilina.

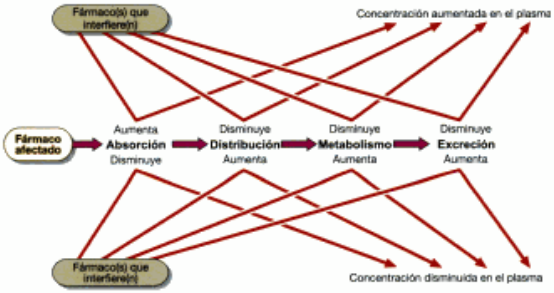


Fig. 4 **Mecanismos comunes de interacciones farmacológicas.**

FARMACOCINÉTICA

Aunque existe una variación considerable entre los pacientes respecto al ritmo con el que metabolizan y excretan los fármacos, se pueden hacer predicciones según los promedios de la población. Éstos permiten calcular las dosis de carga y de mantenimiento que son mejores de una forma mucho más exacta que las recomendaciones generales de los fabricantes. Cuando el paciente con un cumplimiento correcto de la prescripción está estable y la concentración de fármaco en el plasma también, es posible ajustar las dosis con mayor fiabilidad.

Caso clínico 47

La paciente CG, que se ha estado tratando con digoxina por una insuficiencia cardíaca leve, se presenta a la consulta geriátrica del hospital refiriendo náuseas. A la exploración se encuentra que tiene una bradicardia y parece deshidratada. La concentración de digoxina en el plasma, obtenida 6 h después de la dosis matutina de 0,125 mg, es de 3,1 nmol/L (intervalo terapéutico 0,7-2,5 nmol/L). Al interrogarla, refiere que ha estado vomitando durante 3 días. La concentración de creatinino en el plasma está elevada.

- Explique el resultado de la digoxinemia.

Comentario en la página 156.

Monitorización farmacoterapéutica

- La monitorización farmacoterapéutica sólo es útil cuando la concentración de un fármaco en el plasma se correlaciona con sus efectos clínicos.
- Para una adecuada interpretación de la concentración de un fármaco deben obtenerse en la historia del paciente todos los detalles referentes a la dosificación.
- El mal cumplimiento es la causa más frecuente de una inadecuada concentración del fármaco en el plasma.
- La muestra debe obtenerse en el momento adecuado después de la dosis.
- Si se emplea correctamente, la monitorización farmacoterapéutica puede identificar el incumplimiento y puede evitar la toxicidad yatrogénica.

Material protegido por derechos de autor

TOXICOLOGÍA

La toxicología es la ciencia que se ocupa del estudio del paciente intoxicado. En el paciente sintomático, el diagnóstico de intoxicación se hace con mayor frecuencia basándose en hallazgos clínicos que en exámenes de laboratorio. En todos los casos en que se sospecha una intoxicación, debe solicitarse la medición de las siguientes magnitudes bioquímicas:

- Concentraciones de urea y electrólitos en el plasma y magnitudes hepáticas y renales para valorar las funciones correspondientes.
- Concentración de glucosa en el plasma para excluir una hipoglucemia.
- Presiones parciales de los gases sanguíneos y pH del plasma para valorar el estado ácido-básico.

En la tabla 1 se citan otras magnitudes bioquímicas válidas para intoxicaciones específicas.

CONFIRMAR LA INTOXICACIÓN

Hay pocos signos y síntomas que sean específicos de un fármaco o un tóxico. Los pacientes pueden presentarse en coma. Una búsqueda de fármacos en una muestra de orina puede hacerse fácilmente, pero esto sólo indica que se ha tomado un fármaco y puede que no indique la gravedad de la sobredosis. Sin embargo, no es necesario conocer la concentración en el plasma o en la orina del fármaco, ya que esta información no variará el tratamiento del paciente.

MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE FÁRMACOS

Los fármacos para los que es útil la medición de su concentración en el plasma son: monóxido de carbono, digoxina, etanol, hierro, litio, paracetamol, paraquat, fenobarbital, fenitoína, quinina, salicilatos y teofilina. La principal razón para estas mediciones es valorar el pronóstico. La concentración en el plasma proporciona un buen índice de la gravedad de la intoxicación. La duración del tiempo que pasa antes que el paciente recupere la conciencia depende de la semivida del fármaco (fig. 1).

Otros motivos para la medición de la concentración de fármacos en el plasma son:

- Diagnóstico diferencial del coma.
- Confirmación de muerte cerebral.
- Monitorización del abuso de drogas.
- Estudio de la sospecha de una intoxicación no accidental (p. ej., en los niños).

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de intoxicación se trata de forma conservadora, es decir, se tratan los síntomas y el fármaco se elimina a través del metabolismo y la excreción renal fisiológicos. Cuando hay una insuficiencia hepática o renal, pueden probarse acciones como la hemodiálisis o la hemoperfusión con carbón activado. Estas acciones se limitan normalmente a un pequeño grupo de fármacos y tóxicos, incluyendo salicilatos, fenobarbital, teofilina, etanol, metanol, etilenglicol y litio. Cuando las acciones se emplean para eliminar fármacos, deben monitorizarse sus concentraciones en el plasma.

Para algunos fármacos existen antídotos (tabla 2). Normalmente no deben darse a menos que sea cierto que exista el fármaco o el tóxico.

CAUSAS COMUNES DE INTOXICACIÓN

Cuatro ejemplos de intoxicaciones en las que los pacientes pueden presentar pocos signos clínicos son las intoxicaciones por salicilatos, paracetamol, teofilina y metanol (y etilenglicol). Sin embargo, si no se actúa en estos casos, la consecuencia es una enfermedad grave o fatal.

Tabla 1 **Fármacos y tóxicos para los que son útiles las magnitudes bioquímicas**

Fármaco/tóxico	Prueba bioquímica
Monóxido de carbono	Fracción carboxihemoglobina en la sangre
Cocaína	Concentración de creatina-cinasa en el plasma
	Concentración de mioglobina en la orina
Digoxina	Concentraciones de digoxina e ion potasio en el plasma
Etilenglicol	pH del plasma y presión parcial de gases en la sangre, concentración de calcio en el plasma
Insulina	Concentración de glucosa en el plasma
Hierro	Concentración de hierro en el plasma
Metanol	pH del plasma y presión parcial de gases en la sangre
Compuestos organofosforados	Concentración de colinesterasa en el plasma
Dapsona, agentes oxidantes	Fracción de metahemoglobina en la sangre
Paracetamol	Concentración de paracetamol en el plasma y magnitudes hepáticas
Salicilato	Concentración de salicilatos en el plasma, pH del plasma y presión parcial de gases en la sangre
Teofilina	Concentraciones de teofilina e ion potasio en el plasma

Tabla 2 **Antídotos empleados con mayor frecuencia**

Tóxico	Antídoto
β-Bloqueantes	Glucagón
Cianuro	Edetato dicobáltico
Digoxina	Anticuerpos antidigoxina
Efedrina/teofilina	Propranolol
Fluoruros	Gluconato cálcico
Metales pesados	Agentes quelantes
Nitratos/dapsona	Azul de metileno
Opiáceos	Naloxona
Tóxicos organofosforados	Atropina/pralidoxima
Etilenglicol	Gluconato cálcico, etanol
Paracetamol	N-acetilcisteína
Salicilatos	Bicarbonato de sodio
Anticoagulantes, por ejemplo, warfarina	Vitamina K

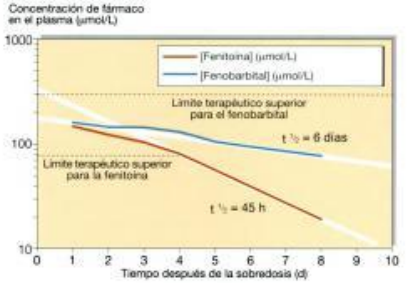

Concentración de fármaco en el plasma (μmol/L)
1000
100
10
[Fenitoína] (μmol/L)
[Fenobarbital] (μmol/L)
Límite terapéutico superior para el fenobarbital
t ½ = 6 días
Límite terapéutico superior para la fenitoína
t ½ = 45 h
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Tiempo después de la sobredosis (d)

Fig. 1 **Eliminación de fenitoína y fenobarbital del plasma a ritmos diferentes.**

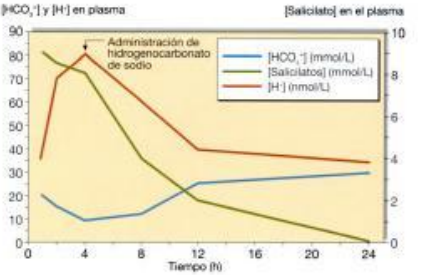

[HCO3−] y [H+] en plasma
[Salicilato] en el plasma
Administración de hidrogenocarbonato de sodio
[HCO3−] (mmol/L)
[Salicilatos] (mmol/L)
[H+] (nmol/L)
90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
10 8 6 4 2 0
0 4 8 12 16 20 24
Tiempo (h)

Fig. 2 **Administración de hidrogenocarbonato de sodio en la sobredosis de salicilatos.**

Material protegido por derechos de autor

Salicilatos

En la intoxicación por salicilatos, si no se detecta pronto una sobredosis importante se produce una acidosis metabólica de la que es posible que el paciente no se recupere. Por tanto, es importante excluir este fármaco de uso frecuente si existe alguna posibilidad que el paciente lo haya podido tomar. En algunos hospitales con servicio de urgencias se dispone de un sencillo examen cuantitativo. El tratamiento de la intoxicación por salicilatos es el hidrogenocarbonato de sodio, que aumenta la excreción y ayuda a corregir la acidosis (fig. 2).

Paracetamol

En la intoxicación por paracetamol, la concentración de paracetamol en el plasma, que se relaciona con el tiempo desde la ingestión, tiene un valor pronóstico (fig. 3). Los pacientes a menudo están asintomáticos cuando acuden al hospital. Un tratamiento específico con *N*-acetilcisteína por vía intravenosa puede prevenir todos los efectos nefrotóxicos y hepatotóxicos de la intoxicación por paracetamol. El tratamiento debe iniciarse dentro de las 12 h después del ingreso, antes de que se produzca ningún síntoma clínico o cambios bioquímicos y hematológicos. La intoxicación por paracetamol causa una lesión hepática grave que puede llegar a ser mortal. Los pacientes que abusan del alcohol tienen un riesgo aumentado de sufrir intoxicación por paracetamol.

Concentración de paracetamol en el plasma (mmol/L)
1,5
1,0
0,5
0
Demasiado pronto para establecer el pronóstico
El tratamiento probablemente no será eficaz
Es preciso tratamiento
No es preciso tratamiento
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
Tiempo después de la ingestión (h)

Fig. 3 **Gráfica de pronóstico para el** paracetamol.

Teofilina

La intoxicación por preparaciones de teofilina de liberación lenta puede dar lugar al cabo de 24-48 h a la aparición de arritmias graves, hipocaliemia y muerte. Si se sospecha esta intoxicación, debe identificarse y monitorizar sus aumentos y disminuciones de la concentración de teofilina en el plasma. Las medidas de ayuda a la eliminación tienen un efecto limitado.

Metanol y etilenglicol

El metanol y el etilenglicol se metabolizan a ácido fórmico y ácido oxálico, respectivamente. La intoxicación por estos productos es frecuente. Los pacientes presentan una acidosis metabólica grave, y en el caso del etilenglicol una hipocalcemia grave, debido a precipitación del calcio por el oxalato. No es necesaria la medición de las concentraciones de etilenglicol y metanol. El tratamiento consiste en dar etanol y mantener la concentración en el plasma alrededor de 20 mmol/L. El etanol se metaboliza preferentemente y los alcoholes no modificados son eliminados gradualmente en la orina.

INTOXICACIÓN CRÓNICA

La intoxicación crónica ocurre cuando hay un incremento gradual en la concentración de un fármaco en el plasma durante largo tiempo y suele ser yatrogénica. Los pacientes pueden presentar una historia de haber tomado tan sólo su medicación habitual. En estos casos, las concentraciones del fármaco en el plasma pueden ser de gran ayuda para valorar el grado de toxicidad. Una vez que se ha suspendido la administración del fármaco, cae la concentración en el plasma y debe reinstaurarse el tratamiento con una dosis inferior.

La intoxicación debida a la interacción de varios fármacos cuyos efectos son aditivos no es rara. Un ejemplo es el del etanol y las benzodiacepinas. Ambos pueden que no sean letales si se toman solos, pero son responsables de numerosas muertes cuando se toman juntos en sobredosis.

Nota clínica

Si aumenta la concentración del fármaco en el plasma, el fármaco todavía se está absorbiendo. Las causas más probables son:

- Presencia de un bolo del fármaco en el tracto gastrointestinal
- La corrección de la hipotensión ha producido un aumento de la absorción a través del sistema portal.

Caso clínico 48

Un hombre de 38 años acude al servicio de urgencias por la tarde diciendo que se ha tomado 100 comprimidos de aspirina por la mañana temprano. Está hiperventilando y se queja de zumbidos en los oídos. Está angustiado, pero las pupilas tienen un tamaño normal y no se observan otras anomalías. Se le realiza un lavado gástrico y se obtiene una muestra de sangre para medir la concentración de salicilatos, urea y electrólitos en el plasma, el pH del plasma y la presión parcial de los gases en la sangre. Los resultados son los siguientes:

$[Na^+]$	$[K^+]$	$[Cl^-]$	$[HCO_3^-]$	[Urea]	[Creatinina]	$[H^+]$	pCO_2	pO_2
mmol/L				µmol/L		nmol/L	kPa	kPa
140	3,7	102	20	8,1	110	35	3,7	13,3

[Salicilatos] 4,6 mmol/L

- Comente estos resultados.
- ¿Qué otra información es útil para determinar el tratamiento?

Comentario en la página 156.

Toxicología

- El diagnóstico de intoxicación suele hacerse clínicamente. Los síntomas pueden ser específicos o inespecíficos.
- Siempre que se sospeche una intoxicación deben medirse las concentraciones de urea y electrólitos y glucosa en el plasma, la presión parcial de los gases de la sangre, el pH del plasma y las magnitudes hepáticas básicas.
- Raramente es necesario medir la concentración de fármacos y tóxicos específicos y sólo después de consultar con el laboratorio.
- Las concentraciones de paracetamol y salicilatos en el plasma se emplean para establecer el pronóstico y deben solicitarse siempre.
- Una intoxicación puede requerir un tratamiento de soporte general o un tratamiento específico.

Material protegido por derechos de autor

INTOXICACIÓN POR METALES

La intoxicación por metales es una de las formas más antiguas de toxicidad conocidas por el hombre. Sin embargo, sólo recientemente se han conocido los mecanismos de esta toxicidad. Y mucho más importante es que actualmente se dispone de medios de diagnóstico y tratamiento. Los síntomas de intoxicación están relacionados con la cantidad ingerida o absorbida y con la duración de la exposición. En general, los metales elementales son menos tóxicos que sus sales. Los compuestos orgánicos, en los que el metal está unido de forma covalente al carbono, también pueden ser tóxicos.

METALES ASOCIADOS CON INTOXICACIÓN

Los metales que dan lugar a síntomas clínicos en el hombre se muestran en la tabla 1. Aparte de los intentos ocasionales de suicidio o asesinato, la mayor parte de estas intoxicaciones se deben a contaminación ambiental o a la administración de fármacos, remedios o cosméticos que contienen sales del metal implicado. Existen tres efectos clínicos principales de la exposición a metales pesados; son los siguientes:

- Lesión tubular renal.
- Erosiones gastrointestinales.
- Lesión neurológica.

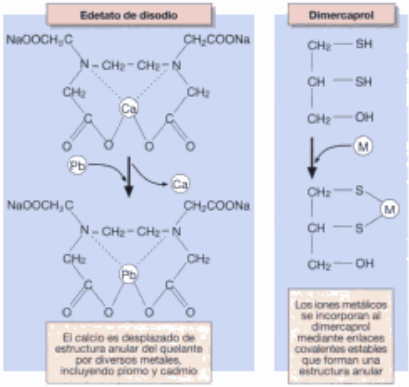

Edetato de disodio
Dimercaprol
El calcio es desplazado de estructura anular del quelante por diversos metales, incluyendo plomo y cadmio
Los iones metálicos se incorporan al dimercaprol mediante enlaces covalentes estables que forman una estructura anular

Fig. 1 Estructuras y acciones de los agentes quelantes.

DIAGNÓSTICO

La intoxicación por metales puede sospecharse en casos en los que realmente no existe y puede pasarse por alto cuando sí existe y es la causa de los síntomas. El diagnóstico puede hacerse mediante la medición de:

- La concentración del metal en el plasma o en la sangre.
- La excreción urinaria de metales.
- Otra magnitud bioquímica relacionada con la toxicidad.

Las concentraciones pueden medirse en la sangre, el plasma, el suero o la orina. En algunos casos también puede ser útil medir el contenido del metal en otros sistemas biológicos como el pelo. En la tabla 1 se muestran los valores discriminantes para los metales en el plasma y la orina.

TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD POR METALES

Como ocurre con la mayoría de los venenos, el tratamiento consiste en la retirada de la fuente del metal y en aumentar la eliminación del organismo, a la vez que se corrigen los mecanismos biológicos o fisiológicos alterados. La retirada de la fuente puede precisar la separación del paciente del lugar o del puesto de trabajo contaminados o la interrupción del empleo de un medicamento o un cosmético. La eliminación de los metales pesados se consigue mediante tratamiento con agentes quelantes que se unen a los iones y permiten su excreción en la orina. Esta unión en el plasma consigue eliminar, por equilibrio, una parte de los iones metálicos de los tejidos. No obstante, su eliminación del cerebro y del hueso puede requerir algún tiempo.

En la figura 1 se muestran las estructuras y mecanismos de acción de dos agentes quelantes.

FUENTES COMUNES DE INTOXICACIÓN POR METALES

Aluminio

El aluminio se absorbe poco a partir del tracto gastrointestinal, lo que puede ser suficiente porque los preparados antiácidos empleados por los pacientes con dispepsia pueden contener hasta 19 mmol de aluminio por comprimido. Las concentraciones de aluminio en el suministro de agua son variables y pueden ser desde menos de 185 hasta más de 3710 µmol/L. Éste es un riesgo potencial para los pacientes sometidos a diálisis renal, ya que el aluminio puede entrar en el organismo a través de la membrana de diálisis, evitando así la absorción intestinal. Actualmente, el agua que se usa en la diálisis se trata para retirar los metales contaminantes. La toxicidad aguda por aluminio es extraordinariamente rara. La toxicidad por aluminio en pacientes con disfunción renal causa enfermedad ósea (osteodistrofia por aluminio) y una disminución gradual de la función cerebral (demencia de diálisis).

El diagnóstico se realiza con la medición de la concentración de aluminio en el plasma (tabla 1). También se utiliza el contenido de aluminio en el material de una biopsia ósea; los valores superiores a 3,7 mmol/kg (en seco) indican acumulación.

El tratamiento de la toxicidad por aluminio se realiza mediante prevención. En caso de toxicidad, se puede incrementar la excreción de aluminio empleando el agente quelante llamado desferroxamina.

Arsénico

El arsénico nunca se encuentra como elemento libre sino como los iones As^{3+} y As^{5+} y puede formar parte de la composición de algunos insecticidas. La ingestión aguda da lugar a dolor gastrointestinal y vómitos muy intensos, con aparición de

Tabla 1 **Valores discriminantes para los metales tóxicos**

Metal	Valores discriminantes	Secuelas clínicas
Arsénico	> 7 µmol/kg en el pelo	Diarrea, polineuropatía, dolor gastrointestinal, vómitos, choque, coma, insuficiencia renal
Aluminio	> 3 µmol/L en el plasma – crónico > 10 µmol/L en el plasma – agudo	Encefalopatía, osteodistrofia
Cadmio	> 90 nmol/L en la sangre o > 90 nmol/24 h en la orina	Lesión tubular renal, enfermedad ósea, lesión hepatocelular
Plomo	> 2,0 µmol/L en la sangre > 0,72 µmol/L en la orina	Agudo: cólico, convulsiones y coma Crónico: anemia, encefalopatía
Mercurio	> 120 nmol/mmol de creatinino en la orina	Náuseas y vómitos, nefrotoxicidad, disfunción neurológica
Bismuto	> 5 nmol/L en la sangre	Agudo: insuficiencia renal Crónico: encefalopatía

Material protegido por derechos de autor

choque. La ingestión crónica se pone de manifiesto por diarrea persistente, dermatitis y polineuropatía. El mejor indicador de la exposición crónica a arsénico es el contenido de arsénico en el pelo. El contenido en arsénico varía con el tiempo según la longitud del pelo. Un valor superior a 7 µmol/kg de arsénico en el pelo indica una exposición significativa. La medición de la excreción de arsénico en la orina también tiene valor para evaluar la exposición ocupacional.

El tratamiento de la intoxicación aguda y crónica por arsénico es de soporte y el aumento de su excreción empleando inicialmente un agente quelante del tipo dimercaprol y, una vez que los síntomas han cedido, *N*-acetilpenicilamina. En caso de insuficiencia renal, el arsénico puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Cadmio

La toxicidad crónica por cadmio se produce en trabajadores industriales expuestos a humos de cadmio. Los síntomas son de nefrotoxicidad, enfermedad ósea y, en menor intensidad, hepatotoxicidad. La formación de cálculos renales puede estar aumentada.

En el diagnóstico, los indicadores de lesión renal, especialmente la excreción de β_2 microglobulina en la orina, puede emplearse para monitorizar los efectos. Las concentraciones de cadmio en el plasma y en la orina (tabla 1) proporcionan un índice objetivo del grado de exposición y, en algunos casos, puede ser útil el contenido de cadmio del tejido de biopsia renal.

El tratamiento de la toxicidad crónica por cadmio es la retirada de la fuente de exposición. No se recomienda el empleo de agentes quelantes porque la movilización del cadmio puede causar lesión renal.

La principal fuente de exposición al cadmio en la población general es el humo del tabaco, y los fumadores tienen concentraciones de cadmio en el plasma que son dos veces superiores a los no fumadores.

Plomo

Desde hace mucho tiempo se sabe que el plomo inorgánico es tóxico, pero la intoxicación aguda por plomo es rara. La toxicidad crónica se relaciona con la exposición industrial, el plomo desprendido de las cañerías del agua y la ingestión de pinturas que contienen plomo o tierra por los niños. También es preocupante la contaminación del aire por constituyentes de plomo orgánico del petróleo. Sólo se absorbe un 5-10% del plomo a partir del tracto gastrointestinal en los adultos, aunque esta proporción es más alta en los niños.

La intoxicación por plomo causa anemia, así como secuelas hepáticas, renales y neurológicas. En general, las consecuencias de la intoxicación por plomo orgánico son neurológicas, mientras que la intoxicación por plomo inorgánico produce estreñimiento, cólico abdominal, anemia y deficiencias periféricas y de la motoneurona. Los casos graves desarrollan una encefalopatía con convulsiones y coma.

La evidencia bioquímica de intoxicación por plomo es el hallazgo de una elevación de la cantidad de protoporfirina en los eritrocitos debido a la inhibición por el plomo de una serie de enzimas sintéticas de la vía del hemo (fig. 2). Un signo clínico es la aparición de una línea azul en las encías.

La concentración de plomo se mide en la sangre o en la orina (tabla 1). La excreción se puede incrementar empleando cualquiera de los agentes quelantes como derivados del EDTA, dimercaprol o *N*-acetilpenicilamina, pero puede ser necesaria una administración prolongada para vaciar los depósitos óseos.

Mercurio

La intoxicación por mercurio puede ser aguda o crónica y se relaciona con la exposición a vapor de mercurio elemental, sales inorgánicas o formas orgánicas como metilmercurio. El mercurio metálico es relativamente poco tóxico si se ingiere, pero el vapor de mercurio puede producir toxicidad aguda. Los síntomas son dificultad respiratoria y un gusto metálico en la boca.

Se sabe que las sales mercuriales, especialmente el cloruro de mercurio(I) (*calomel*), causan toxicidad crónica después de su absorción cutánea a partir de polvos y otras formas, pero son menos tóxicas que las sales de mercurio, sobre todo el cloruro de mercurio(II). Éste es altamente tóxico si se ingiere. Los síntomas son náuseas y vómitos, temblores musculares, síntomas del sistema nervioso central y lesión renal.

El diagnóstico se realiza mediante la estimación de las concentraciones de mercurio en el plasma y en la orina (tabla 1). La monitorización a largo plazo de la exposición, como en el caso de las personas que trabajan con amalgama dental, puede hacerse midiendo el contenido de mercurio en el pelo y en las uñas.

El tratamiento de la intoxicación aguda por mercurio se basa en agentes quelantes tipo dimercaprol, que producen la excreción a través de la bilis y la orina. La exposición crónica se trata mejor con *N*-acetilpenicilamina, siempre que la función renal no esté afectada.

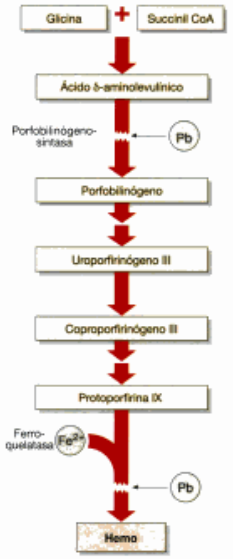


Fig. 2 **Efectos del plomo sobre la síntesis del hemo.** El plomo inhibe la porfobilinógeno-sintasa y la incorporación del Fe^{++} en el hemo, lo que produce un aumento de las concentraciones de ácido δ-aminolevulínico y coproporfirina en la orina y protoporfirina en los eritrocitos.

Caso clínico 49

Una niña asiática de 12 años de edad presenta náuseas y vómitos y signos neurológicos no localizados. Ha estado usando cosméticos faciales de colores brillantes que obtuvo de su país.

- ¿Qué estudios bioquímicos son los más adecuados?

Comentario en la página 156.

Nota clínica

En el pasado se asociaba a menudo con asesinatos por envenenamiento, pero la intoxicación por arsénico todavía se encuentra como una enfermedad industrial. Los signos son dolor abdominal, cefalea, confusión, neuropatía periférica y coma.

Intoxicación por metales

- Los metales pesados son una causa insidiosa de enfermedad gastrointestinal, renal y neurológica.
- Las concentraciones en la sangre, el plasma o la orina se emplean para el diagnóstico y el pronóstico.
- El tratamiento de la exposición aguda se realiza con agentes quelantes.

Material protegido por derechos de autor

ETANOL

El abuso de etanol (comúnmente *alcohol*) es un factor contribuyente principal a la morbilidad y la mortalidad en la mayor parte de los países desarrollados, superando con mucho a otros agentes en sus efectos sobre el individuo y la sociedad. El etanol es un agente sin receptores. Los mecanismos por los cuales ejerce su efecto perjudicial sobre células y órganos no se comprenden bien todavía. Sus efectos se resumen en la tabla 1.

Con fines clínicos el consumo de etanol se estima en unas «unidades» arbitrarias: una unidad representa 200-300 mmol de etanol. En la figura 1 se muestra el contenido en etanol de algunas de las bebidas alcohólicas frecuentes. El límite legal para conducir en España es una concentración de etanol en la sangre de 10,9 mmol/L (0,5 g/L).

Tabla 1 **Efectos del etanol sobre los sistemas orgánicos**

Sistema	Condición	Efecto
Sistema nervioso central	Aguda	Desorientación → Coma
	Crónica	Pérdida de memoria, psicosis
	Abstinencia	Convulsiones, delirium tremens
Cardiovascular	Crónica	Miocardiopatía
Musculoesquelético	Crónica	Miopatías
Mucosa gástrica	Aguda	Irritación, gastritis
	Crónica	Ulceración
Hígado	Crónica	Hígado graso → cirrosis, tolerancia disminuida a los xenobióticos
Riñón	Aguda	Diuresis
Sangre	Crónica	Anemia, trombocitopenia
Testículos	Crónica	Impotencia

Fig. 1 **Cantidad de etanol en las bebidas habituales.**

METABOLISMO DEL ETANOL

El etanol se metaboliza a acetaldehído por dos vías principales (fig. 2). La vía de la alcohol-deshidrogenasa es operativa cuando la concentración de etanol en la sangre está en el intervalo 1-5 mmol/L. Por encima de estos valores, la mayor parte del etanol se metaboliza a través de la monoxidasa inespecífica. Aunque el producto final en ambos casos es el acetaldehído, los efectos secundarios de la monoxigenasa inespecífica inducida pueden ser significativos. En la figura 3 se resume el metabolismo y la excreción del etanol en un hombre sano de 70 kg de masa corporal.

INTOXICACIÓN AGUDA POR ETANOL

Los efectos del exceso de etanol corresponden a dos categorías:

- Los que están relacionados directamente con la concentración de etanol en la sangre en ese momento, como el estado de coma.
- Los que son causados por los efectos metabólicos de concentraciones altas sostenidas de etanol.

Puede ser difícil distinguir la contribución relativa del etanol en los casos de coma, especialmente cuando existen otros agentes o un traumatismo craneal. La mejor guía es la concentración de etanol en la sangre. Cuando no se dispone de ella, puede ayudar la medición de la osmolalidad y el cálculo de la diferencia osmolal.

La recuperación de una intoxicación alcohólica aguda suele ser rápida si no hay insuficiencia renal o hepática y se acelera si se maximiza el flujo sanguíneo hepático y la oxigenación. El caudal de eliminación del etanol está relacionado con la dosis; con un valor de 100 mmol/L es alrededor de 10-15 mmol/h. En la figura 4 se muestran las concentraciones de etanol en un grupo de alcohólicos crónicos ingresados en coma con una intoxicación alcohólica aguda.

El alcohol inhibe la neoglucogénesis y algunos pacientes tienden a presentar hipoglucemia al cabo de 6-36 h después de la ingestión de alcohol, especialmente si están malnutridos o en ayunas. Un pequeño número de estos pacientes malnutridos presentan una cetoacidosis etanólica.

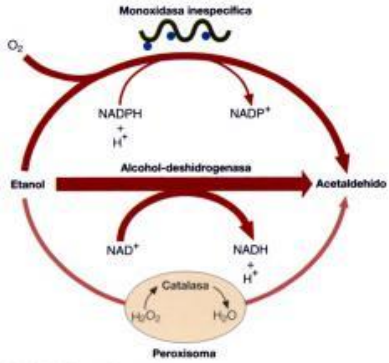


Fig. 2 **Metabolismo del etanol.**

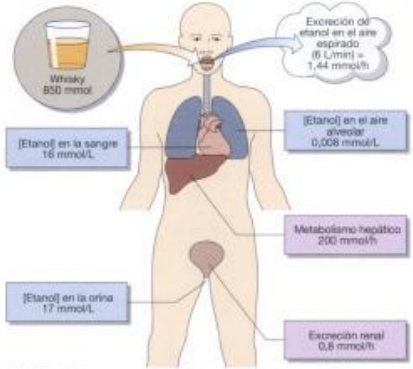

Whisky
850 mmol
Excreción de etanol en el aire espirado (6 L/min) = 1,44 mmol/h
[Etanol] en la sangre 16 mmol/L
[Etanol] en el aire alveolar 0,008 mmol/L
Metabolismo hepático 200 mmol/h
[Etanol] en la orina 17 mmol/L
Excreción renal 0,8 mmol/h

Fig. 3 **Metabolismo y excreción del etanol.**

Material protegido por derechos de autor

ABUSO CRÓNICO DE ETANOL

Muchos de los efectos del abuso crónico de etanol se deben a la toxicidad del acetaldehído o al fracaso de uno o más de los muchos mecanismos homeostáticos y sintéticos del hígado. Uno de los signos más precoces de abuso crónico de etanol es la hepatomegalia. Se debe a la acumulación de triglicéridos a causa de su síntesis aumentada por la sobrecarga de glúcidos y la reducción de la síntesis de proteínas. Una ingestión continuada elevada de alcohol puede producir las siguientes secuelas:

- Alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus.
- Hipertrigliceridemia.
- Cirrosis hepática con el resultado de una disminución de la concentración de albúmina en el plasma.
- Hipertensión portal con las consiguientes varices esofágicas.
- Defectos de la coagulación.
- Miocardiopatía.
- Neuropatía periférica.

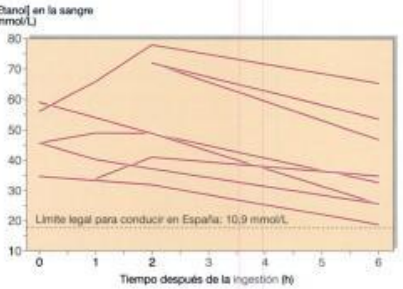


Fig. 4 **Concentraciones de etanol en** pacientes en coma.

Diagnóstico del abuso crónico de etanol

El abuso crónico de etanol puede ser muy difícil de detectar y suele establecerse a partir de la historia clínica del paciente. Para tener una mayor objetividad, está en marcha una búsqueda continuada de marcadores del abuso de etanol. Todavía no hay un marcador sensible y específico. Sin embargo, algunos componentes de la sangre están alterados y éstos pueden ser índices de ingestión crónica de etanol. Los que se emplean con mayor frecuencia son:

- Aumento de la concentración de urato en el plasma.
- Aumento de la concentración de γ-glutamiltransferasa en el plasma. Esta concentración está aumentada en el 80% de los consumidores de etanol. No es un indicador específico, ya que está elevada en todas las formas de enfermedad hepática y es inducida por fármacos como la fenitoína y el fenobarbital.
- Aumento de la concentración de triglicéridos en el plasma.

Hay una serie de otros marcadores potencialmente útiles, sobre todo isoformas de la transferrina que son deficitarias en el glúcido unido a la proteína. Esta transferrina deficiente en glúcido se encuentra en más del 90% de los pacientes con abuso crónico de etanol. Estas técnicas todavía no están ampliamente disponibles.

Cuando se ha hecho el diagnóstico de abuso crónico de etanol, estos marcadores son útiles para monitorizar el comportamiento, ya que una única *borrachera* da lugar a su alteración. La concentración de γ-glutamiltransferasa se emplea habitualmente de esta forma.

El abuso crónico de etanol expone al individuo a un riesgo aumentado de lesión por otras sustancias. Los alcohólicos crónicos sufren con mayor frecuencia enfermedades relacionadas con el tabaco y son más susceptibles a la intoxicación por sustancias hepatotóxicas. También metabolizan de forma diferente los fármacos terapéuticos; hay que tener cuidado al tratarles con fármacos que se metabolizan a través de la monooxidasa inespecífica.

El número de ingresos hospitalarios por enfermedades relacionadas con el etanol es alto y debe considerarse siempre esta posibilidad al llevar a cabo una exploración inicial porque a veces no se sospecha el diagnóstico (fig. 5).

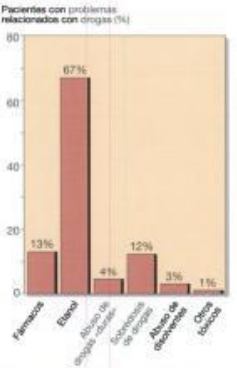


Fig. 5 **Ingresos** por trastornos **relacionados con drogas en un** hospital del **Reino Unido.**

Caso clínico 50

En un chico de 16 años que ha empeorado recientemente de su epilepsia, se encuentra elevada la concentración de γ-glutamiltransferasa en el plasma (1,4 mkat/L). Sus padres sospechan que bebe debido a su comportamiento conflictivo.

- ¿Cómo se puede confirmar o excluir el abuso de etanol?
- La concentración de fosfatasa alcalina en el plasma es 8,7 mkat/L. ¿Esto va a favor del diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica?

Comentario en la página 156.

Nota clínica

El metanol y el etilenglicol (anticongelante) son metabolizados por la alcohol-deshidrogenasa y convertidos en ácido fórmico y ácido oxálico, que son tóxicos. Para prevenir este metabolismo, se perfunde etanol a una concentración de 20 mmol/L hasta que los alcoholes, metanol y etilenglicol, son excretados sin modificar. Los alcohólicos que beben etanol y metanol se protegen de hecho a sí mismos contra los peores efectos de la intoxicación por metanol.

Alcohol

- El abuso de etanol es un problema clínico frecuente.
- El aumento de la osmolalidad del plasma y de la diferencia osmolar pueden tener valor diagnóstico en la intoxicación aguda por etanol.
- El abuso crónico de etanol puede ser difícil de detectar.
- La concentración de γ-glutamiltransferasa tiene escaso valor para el diagnóstico del abuso de etanol, pero es útil para monitorizar la abstinencia.
- Los efectos del abuso crónico de etanol no se limitan al hígado.

Material protegido por derechos de autor

COMA

El paciente en coma presenta una serie de problemas para el médico, algunos relacionados con el diagnóstico inicial y otros más adelante durante el tratamiento.

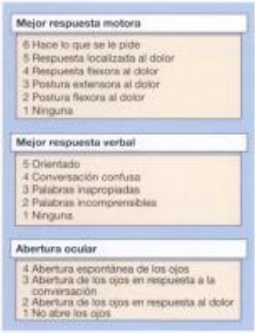

Mejor respuesta motora
6 Hace lo que se le pide
5 Respuesta localizada al dolor
4 Respuesta flexora al dolor
3 Postura extensora al dolor
2 Postura flexora al dolor
1 Ninguna
Mejor respuesta verbal
5 Orientado
4 Conversación confusa
3 Palabras inapropiadas
2 Palabras incomprensibles
1 Ninguna
Abertura ocular
4 Abertura espontánea de los ojos
3 Abertura de los ojos en respuesta a la conversación
2 Abertura de los ojos en respuesta al dolor
1 No abre los ojos

Fig. 1 **La escala del coma de Glasgow.**

La profundidad del coma se puede definir siguiendo la exploración física y empleando una escala como la de la figura 1. Esto permite al personal médico establecer la gravedad del coma y monitorizar los cambios. Es fundamental obtener el diagnóstico correcto. Con este objetivo, la información más valiosa suele obtenerse de la historia clínica, aunque a menudo no se dispone de una historia fiable.

La permeabilidad de la vía aérea, la presión arterial, la temperatura, el reflejo pupilar y la concentración de glucosa en el plasma deben examinarse de forma repetida y en el momento del ingreso debe ponerse en marcha la búsqueda de traumatismos o señales de pinchazos. Una historia y una exploración física cuidadosas darán el diagnóstico correcto en más del 90% de los casos. Otras magnitudes bioquímicas pueden ayudar al diagnóstico o en el seguimiento continuado de los pacientes en coma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

En la figura 2 se ofrece una regla mnemotécnica útil para el diagnóstico del paciente inconsciente. Sin embargo, en cada una de las categorías descritas hay muchas causas posibles.

La primera prioridad en el tratamiento de un paciente inconsciente es asegurar que las vías aéreas son permeables y que la respiración y la circulación son satisfactorias.

Accidente vascular cerebral

Cuando se sospecha un coma de origen vascular cerebral, el examen del líquido cefalorraquídeo (fig. 3) muestra la presencia de sangre y ayuda a diferenciar una hemorragia subaracnoidea de un infarto cerebral. Cuando se dispone de ella, la tomografía axial informatizada es preferible.

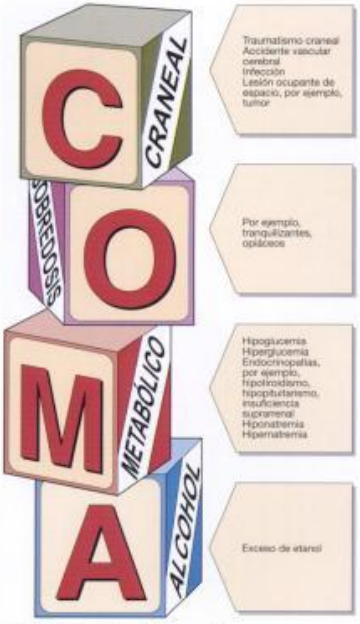


Fig. 2 **Diagnóstico diferencial de un paciente en coma.**

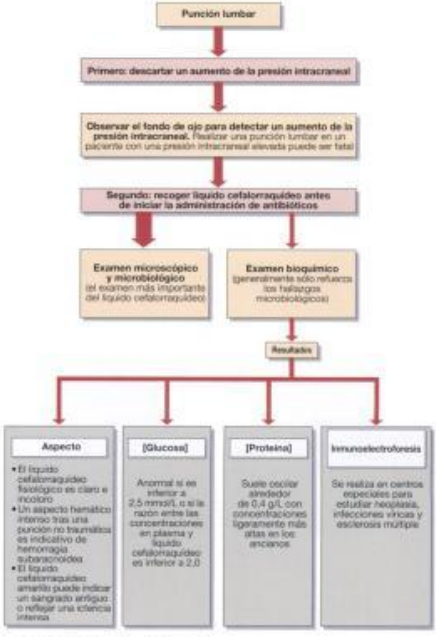

Punción lumbar
Primero: descartar un aumento de la presión intracraneal
Observar el fondo de ojo para detectar un aumento de la presión intracraneal. Realizar una punción lumbar en un paciente con una presión intracraneal elevada puede ser fatal
Segundo: recoger líquido cefalorraquídeo antes de iniciar la administración de antibióticos
Examen microscópico y microbiológico (el examen más importante del líquido cefalorraquídeo)
Examen bioquímico (generalmente sólo refuerza los hallazgos microbiológicos)
Resultados
Aspecto
• El líquido cefalorraquídeo fisiológico es claro e incoloro
• Un aspecto hemático intenso tras una punción no traumática es indicativo de hemorragia subaracnoidea
• El líquido cefalorraquídeo amarillo puede indicar un sangrado antiguo o reflejar una ictericia intensa
[Glucosa]
Anormal si es inferior a 2,5 mmol/L o si la razón entre las concentraciones en plasma y líquido cefalorraquídeo es inferior a 2,0
[Proteína]
Suele oscilar alrededor de 0,4 g/L con concentraciones ligeramente más altas en los ancianos
Inmunoelectroforesis
Se realiza en centros especiales para estudiar neoplasia, infecciones víricas y esclerosis múltiple

Fig. 3 **Estudio del líquido cefalorraquídeo.**

Causas infecciosas

La meningitis (bacteriana o vírica) y la encefalitis (vírica) pueden dar lugar a un coma. La meningitis meningocócica tiene una elevada mortalidad, especialmente en los niños. El diagnóstico es de gran importancia y se debe obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo *antes* de iniciar el tratamiento con antibióticos. Los hallazgos habituales son:

- *En la meningitis bacteriana* está aumentada la concentración de proteína en el líquido cefalorraquídeo, mientras que la de glucosa está disminuida. Hay una leucocitosis que puede observarse como una turbidez del líquido en los casos graves.
- *En la meningitis vírica* la concentración de glucosa es fisiológica o está sólo ligeramente disminuida y la concentración de proteína puede ser fisiológica.

Fig. 4 **Estrabismo divergente.**

Causas metabólicas

El cerebro es muy sensible al fracaso de la homeostasis metabólica y hay un amplio abanico de trastornos que pueden producir desorientación y posteriormente coma. Muchos de estos casos se pueden corregir rápidamente con tratamiento y, por tanto, su diagnóstico precoz es obligatorio. En la figura 2 se muestran las formas más comunes.

Los comas hipoglucémico e hiperglucémico deben tenerse en cuenta siempre. El diagnóstico se realiza mediante la medición de la concentración de glucosa en el plasma, que debe hacerse en el momento del ingreso. La glucosa puede darse con seguridad a cualquier diabético en coma fuera del hospital, pero la insulina no debe administrarse hasta que se confirme la hiperglucemia. Más del 99% de los episodios de hipoglucemia que se atienden en un servicio de urgencias se dan en pacientes con una diabetes mellitus conocida.

Fármacos y tóxicos

Hay una amplia serie de fármacos, drogas y tóxicos que pueden dar lugar a coma si se toman en cantidad suficiente. En muy pocos casos se encuentran signos clínicos específicos. Las excepciones son las pupilas puntiformes en la intoxicación por opiáceos, en la que el tratamiento con naloxona, su antagonista específico, permite recuperar la conciencia de forma efectiva, así como el estrabismo divergente (fig. 4) asociado con la sobredosis de antidepresivos tricíclicos. En la mayor parte de los casos de coma inducido por tóxicos, lo único que se necesita para mantener las funciones vitales hasta que se elimina la sustancia por el metabolismo y la excreción, es un tratamiento conservador. La mejor muestra para realizar exámenes bioquímicos es la orina. Cuando se sospechan fármacos como la fenitoína o la teofilina, deben medirse sus concentraciones en el plasma en el momento del ingreso y posteriormente hasta que vuelven a valores terapéuticos (págs. 110-111).

Etanol

El etanol es una causa frecuente de coma en todos los grupos de edad. La profundidad y la duración del coma se asocian con la cantidad de etanol ingerida y esto tiene una amplia variabilidad entre los pacientes. El coma alcohólico puede asociarse con traumatismos craneales, hipotermia y la presencia de otras sustancias con las que su acción puede ser aditiva. En la mayoría de los casos, el coma causado por etanol se resuelve con relativa rapidez, excepto en caso de existir una insuficiencia hepática. En los casos en que la concentración de etanol en la sangre supera los 80 mmol/L puede ser precisa la hemodiálisis. El hecho de que el etanol pueda detectarse en el aire espirado no es suficiente para el diagnóstico, y debe realizarse un examen clínico completo en todos los casos de coma alcohólico. Si existe acidosis, debe sospecharse también una intoxicación por metanol o etilenglicol.

Intoxicación por monóxido de carbono

La intoxicación por monóxido de carbono supone un gran número de muertes en el Reino Unido cada año. El coma puede producirse con una fracción de carboxihemoglobina superior al 30% de la hemoglobina. La intoxicación por monóxido de carbono puede ser insidiosa debido a un calentador defectuoso o a una mala ventilación, y puede sospecharse si existe cefalea y confusión. El tratamiento con oxígeno recupera la oxihemoglobina. Ésta es una forma peligrosa de intoxicación que requiere un seguimiento cuidadoso.

Coma hepático

La insuficiencia hepática aguda o crónica puede dar lugar a un coma. Se cree que esto se debe a la pérdida de la capacidad del hígado para retirar de la sangre neurotoxinas como el amonio.

Caso clínico 51

Un diabético de tipo 1 de 20 años de edad es encontrado inconsciente al lado de su bicicleta. Aproximadamente una hora antes había abandonado una fiesta en la que estuvo bebiendo. Es llevado al servicio de urgencias.

- ¿Qué estudios e intervenciones son los más adecuados en este caso?

Comentario en la página 157.

Nota clínica

El coma asociado con un accidente vascular cerebral tiene un inicio brusco y da lugar (en la mayoría de los casos) a signos unilaterales. El coma provocado por causas metabólicas o tóxicas suele afectar a todo el organismo por igual y se desarrolla a lo largo de un período de tiempo.

Coma

- La primera prioridad es asegurar que las vías aéreas son permeables y que la circulación y la respiración son satisfactorias.
- Los signos neurológicos de lateralización deben valorarse siempre como la evidencia de un accidente vascular cerebral.
- La hipoglucemia en el paciente diabético conocido es la causa más frecuente de coma.
- Un alto porcentaje de pacientes en coma de cualquier etiología tiene el etanol como factor de complicación.

Material protegido por derechos de autor

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

El sistema de las lipoproteínas se desarrolló para resolver el problema de transportar los lípidos por el organismo en el ambiente acuoso del plasma. Una lipoproteína es una estructura esférica compleja que tiene un centro hidrófobo rodeado por una cobertura hidrófila (fig. 1). El centro contiene triglicéridos y ésteres de colesterol, mientras que la superficie contiene fosfolípidos, colesterol no esterificado y proteínas: las apolipoproteínas (tabla 1). El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y es el precursor de la biosíntesis de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Los triglicéridos son claves para el almacenamiento y el transporte de energía en el organismo.

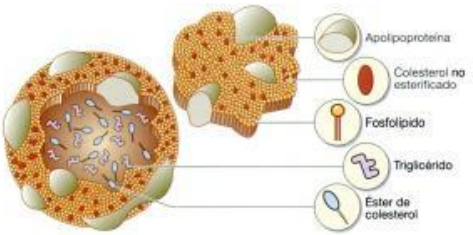


Fig. 1 **Estructura de una lipoproteína.**

NOMENCLATURA

Existen varias clases de lipoproteínas diferentes cuya estructura y función están estrechamente relacionadas. Además de las especies mayores, el quilomicrón, se nombran de acuerdo con su densidad, ya que habitualmente se aíslan mediante ultracentrifugación. En la tabla 2 se muestran las cuatro lipoproteínas principales y sus funciones.

METABOLISMO

El metabolismo de las lipoproteínas (fig. 2) puede imaginarse como formado por dos ciclos, uno exógeno y otro endógeno, ambos centrados en el hígado. Estos ciclos están interconectados entre sí.

Hay dos sistemas enzimáticos clave implicados en el metabolismo de las lipoproteínas, por ejemplo:

- La lipoproteína-lipasa libera ácidos grasos no esterificados y glicerol de los quilomicrones y lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) a los tejidos.
- Lecitina: la esterol-*O*-aciltransferasa forma ésteres de colesterol a partir de colesterol y ácidos grasos no esterificados.

Ciclo de los lípidos exógenos

Los lípidos de la dieta se absorben en el intestino delgado y se incorporan a los quilomicrones, que son secretados a los vasos linfáticos y alcanzan la circulación sanguínea a través del conducto torácico. En la circulación, los triglicéridos son eliminados gradualmente de estas lipoproteínas por la acción de la lipoproteína-lipasa. Esta enzima existe en los capilares de algunos tejidos, sobre todo tejido adiposo y musculoesquelético. Al perder triglicéridos, el quilomicrón se vuelve más pequeño y desinflado, con pliegues de material de superficie redundante. Estos restos son eliminados por el hígado. El colesterol puede ser empleado por el hígado para formar componentes de la membrana celular o ácidos biliares, o se puede excretar en la orina. El hígado proporciona la única vía por la que el colesterol abandona el organismo en cantidades significativas.

Tabla 1 **Propiedades de algunas apolipoproteínas humanas**

Apolipoproteína	Masa molar	Lugar de síntesis	Función
A-I	28000 g/mol	Intestino, hígado	Activa la esterol-*O*-aciltransferasa
A-II	17000 g/mol	Intestino, hígado	–
B_{100}	549000 g/mol	Hígado	Transporte de colesterol y triglicéridos Se une al receptor de LDL
B_{48}	264000 g/mol	Intestino	Transporte de triglicéridos
C-I	6600 g/mol	Hígado	Activa la esterol-*O*-aciltransferasa
C-II	8850 g/mol	Hígado	Activa la lipoproteína-lipasa
C-III	8800 g/mol	Hígado	¿Inhibe la lipoproteína-lipasa?
E	34000 g/mol	Hígado, intestino, macrófago	Se une al receptor lipoproteína-lipasa y probablemente también a otro receptor hepático específico

Tabla 2 **Las cuatro principales lipoproteínas y sus funciones**

Lipoproteína	Principales apolipoproteínas	Función
Quilomicrones	B_{48}, A-I, C-II, E	La lipoproteína más grande. Sintetizada por el intestino después de comer. No está presente en el plasma en ayuno normal. Principal transportador de los triglicéridos de la dieta
VLDL	B_{100}, C-II, E	Sintetizada en el hígado. Principal transportador de los triglicéridos producidos endógenamente
LDL	B_{100}	Generada a partir de VLDL en la circulación. Principal transportador de colesterol
HDL	A-I, A-II	La más pequeña pero la más abundante. Función protectora. Capta el colesterol de los tejidos extrahepáticos hasta el hígado para su excreción

Ciclo de los lípidos endógenos

El hígado sintetiza partículas de lipoproteínas de densidad muy baja que son sometidas a la misma forma de deslipidación que los quilomicrones por acción de la lipoproteína-lipasa. Esto da lugar a la formación de una lipoproteína de densidad intermedia (IDL), que se convierte en lipoproteína de baja densidad (LDL) con la deslipidación posterior. La LDL puede ser eliminada de la circulación por el receptor de LDL de alta afinidad o por otras vías de recogida de residuos que se cree que son importantes a concentraciones elevadas de LDL en el plasma, y la única forma de incorporación del colesterol a las placas ateromatosas.

Las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) derivan del hígado y del intestino. Actúan como lanzaderas de los ésteres de colesterol, eliminando el esterol de los tejidos periféricos y devolviéndolo al hígado. Las HDL son eliminadas directamente por el hígado o indirectamente si son transformadas en otras lipoproteínas circulantes, que después vuelven al hígado. Este proceso se cree que es antiaterogénico y se ha demostrado que una concentración de colesterol de HDL en el plasma elevada supone un riesgo menor de cardiopatía coronaria para la persona.

Material protegido por derechos de autor

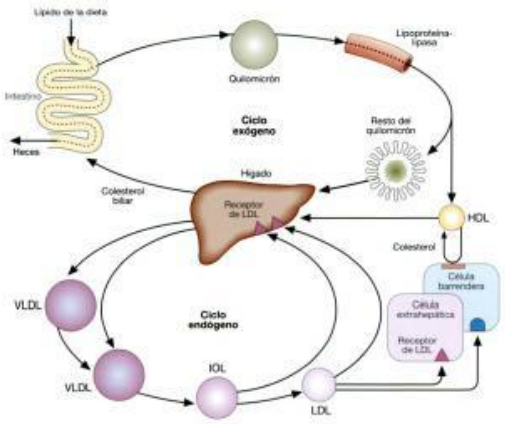


Fig. 2 **Metabolismo de las lipoproteínas.**

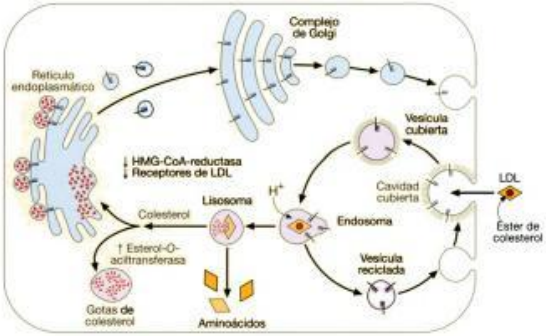


Fig. 3 **Vía del receptor de LDL.**

APOLIPOPROTEÍNAS

Las apolipoproteínas son los componentes proteicos de las lipoproteínas (tabla 1). Son importantes en:

- El mantenimiento de la integridad estructural de las lipoproteínas.
- La regulación de algunas enzimas que actúan como lipoproteínas.
- El reconocimiento de receptores.

RECEPTOR DE LDL

El receptor de LDL (fig. 3), una glicoproteína presente en la superficie de todas las células, cruza la membrana celular y se concentra en oquedades especiales de la membrana, llamadas *cavidades cubiertas*. Se une a las lipoproteínas que contienen las apolipoproteínas B y E, y las interioriza para su descomposición en el interior de la célula. Después los receptores son reciclados a la superficie celular. El número y la función de los receptores dicta la concentración de LDL en el plasma. Cuando la célula tiene suficiente colesterol, la síntesis de receptores queda inhibida; cuando la célula es deficitaria en colesterol, aumenta el número de receptores. La función inadecuada o la ausencia de estos receptores produce la hipercolesterolemia familiar.

Una mutación específica de la apolipoproteína B da lugar a una unión defectuosa de la LDL a su receptor y produce un cuadro clínico idéntico a la hipercolesterolemia llamado apolipoproteína B defectuosa familiar.

Nota clínica

Alrededor del 25% de la población del Reino Unido tiene una concentración de colesterol en el plasma por encima de los valores deseables. En la mayoría de los casos es el resultado de la dieta y el estilo de vida.

Caso clínico 52

Un niño de 3 años de edad con una historia de dolor abdominal ingresa de urgencia. Se observa en la jeringa que su sangre es de color rosa y el suero es lechoso.

[Na⁺]	[K⁺]	[Cl⁻]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Glucosa]
		mmol/L			
103	3,8	70	20	3,1	5,2

La osmolalidad del suero es 282 mmol/kg y la concentración catalítica de α-amilasa en el plasma es 30 μkat/L. La concentración de triglicérido en el plasma es > 50 mmol/L.

- ¿Por qué hay una discrepancia entre la osmolalidad calculada y la medida?
- ¿Cuáles son las causas probables de la hipertrigliceridemia?

Comentario en la página 157.

Metabolismo de las lipoproteínas

- Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas que facilitan el transporte de los lípidos.
- Se puede considerar que su metabolismo son dos ciclos interconectados centrados en el hígado.
- Las lipoproteínas se definen por su densidad y difieren en su composición, estructura y función.
- Las apolipoproteínas tienen importancia tanto funcional como estructural.
- El colesterol sólo se puede excretar del cuerpo a través del hígado.

Material protegido por derechos de autor

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Los trastornos de las lipoproteínas son unas de las enfermedades metabólicas que se observan con mayor frecuencia en la práctica clínica. Pueden presentarse con diversas secuelas, que son las que se exponen a continuación:

- Cardiopatía coronaria.
- Pancreatitis aguda.
- Retraso del crecimiento y debilidad.
- Cataratas.

CLASIFICACIÓN

Actualmente no existe una clasificación completa satisfactoria de los trastornos de las lipoproteínas. Se han propuesto clasificaciones genéticas pero cada vez son más complejas a medida que se van descubriendo nuevas mutaciones (tabla 1). La *hipercolesterolemia familiar*, que se presenta con xantelasma (fig. 1), xantomas tendinosos, hipercolesterolemia grave y cardiopatía coronaria prematura puede deberse a cualquiera de las más de 150 mutaciones diferentes del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Las mutaciones del gen de la apolipoproteína B pueden producir un síndrome idéntico. La *hiperquilomicronemia familiar*, que se presenta con dolor abdominal recurrente y pancreatitis puede deberse a mutaciones genéticas de los genes de la lipoproteína-lipasa o la apolipoproteína C-II. Los xantomas eruptivos (fig. 2) son característicos de la hipertrigliceridemia.

Hasta que la terapia génica o la terapia sustitutiva específica estén más ampliamente disponibles, las clasificaciones genéticas, aunque biológicamente son muy clarificadoras, probablemente serán poco útiles en la práctica. Los trastornos de las lipoproteínas se clasifican de una forma simple en:

- *Primarios:* cuando el trastorno no se debe a un enfermedad subyacente identificable.
- *Secundarios:* cuando el trastorno es una manifestación de alguna otra enfermedad.

Tabla 1 **Algunas causas genéticas de dislipemia**

Enfermedad	Defecto genético	Fredrickson	Riesgo
Hipercolesterolemia familiar	Número reducido de receptores de LDL funcionales	IIa o IIb	CC
Hipertrigliceridemia familiar	Posiblemente un defecto genético aislado	IV o V	
Hiperlipidemia combinada familiar	Posiblemente un defecto genético aislado	IIa, IIb, IV o V	CC
Deficiencia de lipoproteína lipasa	Concentraciones reducidas de LPL funcional	I	Pancreatitis
Deficiencia de apolipoproteína C-II	Incapacidad de sintetizar apolipoproteína C-II (cofactor para la lipoproteína-lipasa)	I	Pancreatitis
Abetalipoproteinemia	Incapacidad para sintetizar apolipoproteína B	Normal	Deficiencias de vitaminas liposolubles, deficiencia neurológica
Analfalipoproteinemia (enfermedad de Tangier)	Incapacidad para sintetizar apolipoproteína A	Normal	Deficiencia neurológica Almacenamiento de éster de colesterol en lugares anormales

Fig. 1 **Los xantelasmas en personas jóvenes (edad inferior a los 40 años) suelen indicar hipercolesterolemia.** En los ancianos no tienen la misma importancia.

Fig. 2 **Los xantomas eruptivos son característicos de la hipertrigliceridemia.**

Primarios

La clasificación de Fredrickson o de la Organización Mundial de la Salud es la más ampliamente aceptada para las hiperlipidemias primarias (fig. 3). Se basa en los exámenes bioquímicos en el plasma, más que en la genética. Como resultado de ello, los pacientes con el mismo defecto genético pueden corresponder a diferentes grupos, o pueden cambiar de grupo a medida que la enfermedad progresa o es tratada (tabla 1). La principal ventaja de esta clasificación es que es ampliamente aceptada y ofrece alguna orientación sobre el tratamiento.

Tabla 2 **Causas comunes de hiperlipidemia secundaria**

Enfermedad	Anomalía lipídica dominante habitual
Diabetes mellitus	Aumento de triglicéridos
Exceso de alcohol	Aumento de triglicéridos
Insuficiencia renal crónica	Aumento de triglicéridos
Fármacos, por ejemplo, diuréticos tiazídicos, β-bloqueantes no selectivos	Aumento de triglicéridos
Hipotiroidismo	Aumento de colesterol
Síndrome nefrótico	Aumento de colesterol

Los seis tipos de hiperlipoproteinemias definidos en la clasificación de Fredrickson no se presentan con la misma frecuencia. Los tipos I y V son raros, mientras que los tipos IIa, IIb y IV son muy frecuentes. La hiperlipoproteinemia de tipo III, también conocida como disbetalipoproteinemia familiar, tiene una frecuencia intermedia, presentándose en alrededor de 1/5000 personas de la población general.

Secundarios

La hiperlipoproteinemia secundaria es un signo bien reconocido de diversas enfermedades (tabla 2) y se divide de una forma amplia en dos categorías:

Material protegido por derechos de autor

- Enfermedades obvias clínicamente como insuficiencia renal, síndrome nefrótico y cirrosis hepática.
- Cuadros ocultos que pueden presentarse como una hiperlipidemia. Éstos son hipotiroidismo, diabetes mellitus y abuso de etanol.

PERFILES ATEROGÉNICOS

La asociación causal de algunas formas de hiperlipidemia y cardiopatía coronaria es claramente el principal estímulo para la medición de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en el plasma en la práctica clínica. El trastorno lipídico más frecuente ligado a la aterogénesis y a un riesgo aumentado de cardiopatía coronaria es un valor elevado de la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en el plasma, aunque cada vez se reconoce más que las personas con valores bajos de la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad en el plasma e hipertrigliceridemia también tienen un riesgo mayor.

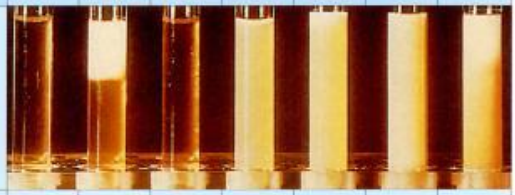
Tipo	Normal	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIb	Tipo III	Tipo IV	Tipo V
Muestra							
[Lipoproteínas] [Quilomicrones]	N	↑ Quilomicrones	↑ LDL ↑ VLDL	↑ LDL	↑ IDL	↑ VLDL ↑ VLDL	↑
[Colesterol]	N	N o ↑	↑	↑	↑	N o ↑	N o ↑
[Triglicéridos]	N	↑↑	N	↑	↑	↑	↑↑
[Colesterol de LDL]	N	N o ↓	↑	↑	N o ↓	N	N
[Colesterol de HDL]	N	N o ↓	N o ↓	N o ↓	N o ↓	N o ↓	N o ↓

Fig. 3 **Clasificación de Fredrickson (OMS) de las dislipemias.** Se basa en el aspecto de una muestra de plasma en ayunas después de un reposo a 4 °C y el examen de su contenido en colesterol y triglicérido.

Nota clínica

Los signos físicos de las hiperlipidemias no son específicos de una enfermedad concreta y, a veces, pueden existir en pacientes normolipémicos, por ejemplo, el arco senil (fig. 4). Sin embargo, su presencia es muy sugestiva de aumento de los lípidos. Los xantomas tendinosos (fig. 5) se asocian especialmente con hipercolesterolemia familiar.

Fig. 4 **Arco senil.**

Fig. 5 **Xantomas tendinosos.** Son patognomónicos de la hipercolesterolemia familiar y con frecuencia aparecen primero en el tendón de Aquiles, como en este paciente.

Caso clínico 53

Un hombre de 53 años de edad presenta los siguientes resultados en una muestra de sangre obtenida en ayunas:

[Colesterol]	[Triglicérido]	[Glucosa]	[γ-Glutamiltranferasa]
mmol/L			μkat/L
8,4	6,8	9,8	2,3

No es fumador y la presión arterial es 145/95 mmHg. Presenta obesidad, con una distribución central de la grasa.

- ¿Qué otra información y otros estudios pueden ser útiles en el tratamiento de este paciente?
- ¿Qué opciones de tratamiento tendrá en cuenta en este caso?

Comentario en la página 157.

Trastornos clínicos del metabolismo de los lípidos

- La clasificación de Fredrickson todavía se emplea habitualmente para clasificar las hiperlipoproteinemias por su fenotipo.
- La naturaleza genética y ambiental de muchos casos de hiperlipidemia primaria es desconocida todavía.
- Las causas secundarias de hiperlipidemia son frecuentes e incluyen hipotiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad hepática y abuso de alcohol.

Material protegido por derechos de autor

TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA

El tratamiento de la hiperlipidemia es un aspecto importante de la corrección de los factores de riesgo de la cardiopatía coronaria. Modificar la hiperlipidemia junto con los otros factores de riesgo no relacionados con los lípidos ha mostrado repetidamente que reduce el riesgo de presentar cardiopatía coronaria y retrasar o incluso revertir la progresión de la cardiopatía coronaria establecida. Los factores de riesgo de cardiopatía coronaria (tabla 1) se dividen en dos grupos: los que pueden ser corregidos (como consumo de tabaco, hipertensión, hiperlipidemia y obesidad) y los que no pueden ser modificados (como edad, sexo e historia familiar).

Tabla 1 **Factores de riesgo de cardiopatía coronaria**

Corregibles	No corregibles
Consumo de tabaco	Edad
Hiperlipidemia	Sexo
Hipertensión	Historia familiar de cardiopatía coronaria prematura
Obesidad	Historia personal de cardiopatía coronaria prematura
Falta de ejercicio	Diabetes mellitus
Exceso de etanol	

CLASIFICACIÓN

El tratamiento de las hiperlipidemias primarias y secundarias es fundamentalmente diferente, por lo que deben distinguirse dos grupos de trastornos. Las principales hiperlipidemias secundarias se deben a lo siguiente:

- Diabetes mellitus.
- Mal uso del etanol.
- Hipotiroidismo.
- Síndrome nefrótico.

GUÍA DE TRATAMIENTO

Se han publicado muchos protocolos para el tratamiento de un paciente con hiperlipidemia primaria. Las guías más modernas recomiendan la valoración global del riesgo de cardiopatía coronaria de un paciente cuando se decide tratar la hiperlipidemia. En la figura 1 se muestra una estrategia para llevar a cabo esta estimación del riesgo. El conocimiento del sexo del paciente, la edad, el consumo de tabaco, la presión arterial, la situación respecto a la diabetes y la razón entre las concentraciones de colesterol y colesterol de HDL, se integran en una escala única representada como el porcentaje de riesgo de una complicación cardiovascular mayor en los siguientes 5 años.

A partir de esta estrategia queda claro que la decisión de tratar la hiperlipidemia se basa fundamentalmente en los resultados bioquímicos. La interpretación de estos resultados y los valores discriminantes empleados para intervenir se basan en datos de estudios amplios en los que se emplean

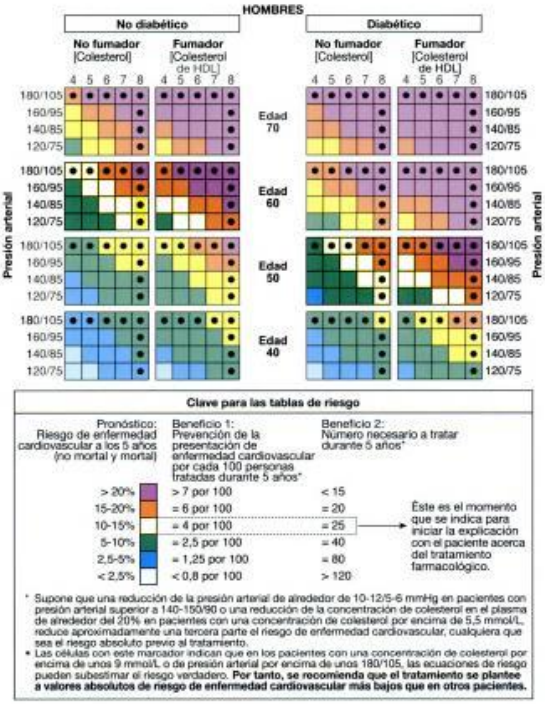

HOMBRES
No diabético
Diabético
No fumador [Colesterol]
Fumador [Colesterol de HDL]
4 5 6 7 8
180/105
160/95
140/85
120/75
Edad 70
Edad 60
Edad 50
Edad 40
Presión arterial
Clave para las tablas de riesgo
Pronóstico: Riesgo de enfermedad cardiovascular a los 5 años (no mortal y mortal)
Beneficio 1: Prevención de la presentación de enfermedad cardiovascular por cada 100 personas tratadas durante 5 años*
Beneficio 2: Número necesario a tratar durante 5 años*
> 20%
15-20%
10-15%
5-10%
2,5-5%
< 2,5%
> 7 por 100
= 6 por 100
= 4 por 100
= 2,5 por 100
= 1,25 por 100
< 0,8 por 100
< 15
= 20
= 25
= 40
= 80
> 120
Éste es el momento que se indica para iniciar la explicación con el paciente acerca del tratamiento farmacológico.
* Supone que una reducción de la presión arterial de alrededor de 10-12/5-6 mmHg en pacientes con presión arterial superior a 140-150/90 o una reducción de la concentración de colesterol en el plasma de alrededor del 20% en pacientes con una concentración de colesterol por encima de 5,5 mmol/L, reduce aproximadamente una tercera parte el riesgo de enfermedad cardiovascular, cualquiera que sea el riesgo absoluto previo al tratamiento.
• Las células con este marcador indican que en los pacientes con una concentración de colesterol por encima de unos 9 mmol/L o de presión arterial por encima de unos 180/105, las ecuaciones de riesgo pueden subestimar el riesgo verdadero. Por tanto, se recomienda que el tratamiento se plantee a valores absolutos de riesgo de enfermedad cardiovascular más bajos que en otros pacientes.

Fig. 1 **Tabla de valoración del riesgo para hombres basado en la Guía del Comité de Salud Nacional de Nueva Zelanda 1997.**

métodos normalizados para medir en las concentraciones de plasma colesterol, triglicérido y colesterol de HDL. Por tanto, es necesario que el laboratorio siga controles de la calidad estrictos, asegurando así un alto grado de fiabilidad y precisión. Existen diferencias de género en la incidencia de cardiopatía coronaria, por lo que la mayoría de las recomendaciones, incluyendo las de la figura 1, tienen estrategias diferentes para hombres y mujeres.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

El tratamiento de primera línea de cualquier hiperlipidemia primaria debe ser siempre la modificación alimentaria. Esto puede requerir mucho tiempo y resultar difícil, pero no debe subestimarse su importancia. El tratamiento dietético como única medida debe mantenerse durante 3-6 meses antes de evaluar su efecto. En la figura 2 se muestran las principales recomendaciones dietéticas para reducir la concentración de colesterol y de triglicérido en el plasma. Este esquema ilustra las normas dietéticas normalizadas para reducir los lípidos que se recomiendan actualmente, pero precisan evidentemente alguna adaptación para su uso por parte del paciente.

En esencia, se recomienda que se reduzca el consumo de carnes rojas y lácteos a la vez que se aumenta el de verduras, frutas y legumbres junto con más pescado (especialmente de pescados azules como caballa, salmón y atún). Además de modificar la composición de la dieta, la reducción del peso para conseguir el peso corporal ideal junto con el ejercicio son medidas importantes, ya que con frecuencia mejoran la tolerancia a la glucosa y disminuyen la presión arterial, además de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos.

Material protegido por derechos de autor

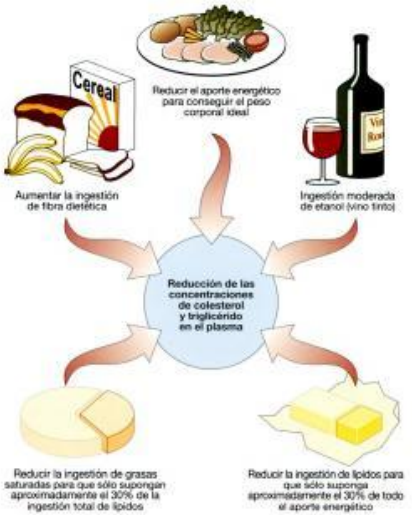

Cereal
Reducir el aporte energético para conseguir el peso corporal ideal
Aumentar la ingestión de fibra dietética
Ingestión moderada de etanol (vino tinto)
Reducción de las concentraciones de colesterol y triglicérido en el plasma
Reducir la ingestión de grasas saturadas para que sólo supongan aproximadamente el 30% de la ingestión total de lípidos
Reducir la ingestión de lípidos para que sólo suponga aproximadamente el 30% de todo el aporte energético

Fig. 2 **Recomendaciones dietéticas para reducir los lípidos.**

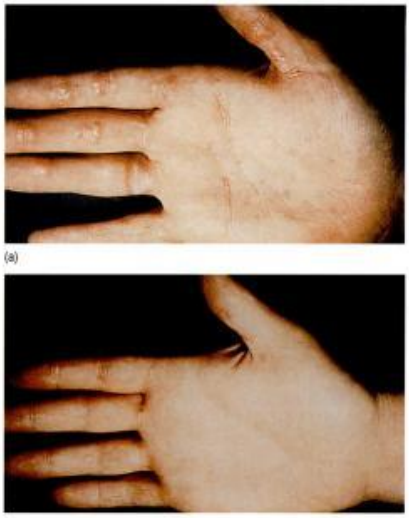


Fig. 3 **Xantomas palmares antes (a) y después (b) del tratamiento.**

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia, si es necesario, debe contemplarse como una medida adjunta al tratamiento dietético y otros cambios en los estilos de vida. Actualmente existe una serie de fármacos hipolipemiantes disponibles y con diversas acciones (tabla 2). Los fármacos más habituales para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria son los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa (las *estatinas*). Dos estatinas, la pravastatina y la simvastatina, han demostrado de forma concluyente que reducen la morbilidad y la mortalidad coronaria, así como la mortalidad global en grandes ensayos controlados aleatorizados. Los fármacos más habituales para el tratamiento de la hipertrigliceridemia primaria o la hiperlipidemia combinada son los fibratos. La figura 3 ilustra la mejoría clínica en un paciente con hiperlipidemia combinada tratada con tratamiento hipolipemiante.

Tabla 2 **Fármacos hipolipemiantes**

Grupo de fármacos	Principales acciones
Resinas secuestradoras de ácidos biliares	Bloquean la reabsorción de ácidos biliares y disminuyen el colesterol y el colesterol de LDL
Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa	Inhibe la biosíntesis de colesterol y disminuye el colesterol y el colesterol de LDL
Fibratos	Activa la lipoproteína-lipasa y disminuye el triglicérido, el colesterol y el colesterol de LDL. Puede aumentar el colesterol de HDL

Caso clínico 54

Una mujer asintomática de 38 años de edad es estudiada en un centro de salud de la mujer y se le encuentra una concentración de colesterol en el plasma en ayunas de 8,7 mmol/L.

- ¿Qué otra información y otros exámenes solicitará como ayuda para el tratamiento de esta mujer?
- ¿Qué ocasiona este tratamiento?

Comentario en la página 157.

Nota clínica

Nunca es demasiado tarde para intervenir, incluso si el paciente presenta una cardiopatía coronaria avanzada o ha sufrido un infarto agudo de miocardio. Los beneficios de la prevención secundaria están bien establecidos, especialmente con el tratamiento con estatinas, que ha demostrado que reduce la mortalidad por cualquier causa incluso en pacientes con concentraciones de colesterol

Tratamiento de la hiperlipidemia

- Deben realizarse al menos dos lipidogramas en ayunas antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento hipolipemiante.
- El tratamiento de primera línea siempre consiste en la modificación de la dieta.
- El tratamiento farmacológico, si es preciso, debe considerarse como un tratamiento adjunto a la dieta.
- Los otros factores de riesgo de cardiopatía coronaria deben tratarse junto con la

HIPERTENSIÓN

La hipertensión se define como una presión arterial sistémica elevada de forma crónica. Los criterios de hipertensión de la Organización Mundial de la Salud son una presión sistólica de 160 mmHg o más, o una presión diastólica de 95 mmHg o más. Alrededor de una cuarta parte de la población adulta de Europa y Norteamérica tiene una presión arterial por encima de estos límites, aunque al medirla de nuevo, en la mayoría de los casos la presión será inferior. Es importante no basar las decisiones clínicas en un valor único y aislado de la presión arterial. El diagnóstico de hipertensión debe hacerse después de mediciones repetidas de la presión arterial durante algunas semanas.

Las complicaciones graves de la hipertensión son las siguientes:

- Accidente vascular cerebral.
- Cardiopatía (cardiomegalia y cardiopatía coronaria).
- Insuficiencia renal.

La hipertensión maligna describe una hipertensión grave que da lugar a una lesión arterial caracterizada por retinopatía, papiledema e insuficiencia renal progresiva. A pesar de su nombre, la hipertensión maligna no se debe a ningún cáncer.

CAUSAS DE HIPERTENSIÓN

La hipertensión puede ser el resultado de un gasto cardíaco aumentado o un aumento de las resistencias periféricas, o ambos. En la práctica, la principal anomalía en la mayoría de los casos de hipertensión es una resistencia periférica total aumentada. En la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la hipertensión: un 95% de todos los pacientes hipertensos se catalogan de hipertensión *esencial* o *primaria*. No hay duda que la hipertensión está relacionada con factores genéticos y ambientales. La obesidad también contribuye. El consumo de etanol también se asocia habitualmente a la hipertensión.

Por definición, las causas de hipertensión secundaria son conocidas. El laboratorio de bioquímica clínica desempeña un papel en el diagnóstico de una serie de trastornos que conducen a hipertensión secundaria, que se comentan a continuación.

Enfermedad renal

La hipertensión es un signo frecuente de enfermedad renal crónica y también de problemas vasculares renales. La estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal produce hipertensión. En la figura 1 se esquematiza la asociación entre la hipertensión y los riñones.

Fármacos

Los componentes, estrógenos y progestágenos de los comprimidos anticonceptivos orales contribuyen a la hipertensión que puede presentar una mujer previamente normotensa.

Secreción excesiva de aldosterona

La secreción de aldosterona por un adenoma en la zona glomerular de la corteza suprarrenal (hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn) puede causar hipertensión (fig. 2). El cuadro bioquímico característico es una alcalosis hipocaliémica. También se encuentra hipertensión en pacientes con síndrome de Cushing, en el que hay un aumento de la secreción de precursores del cortisol que tienen actividad mineralcorticoide. La deficiencia congénita de la enzima 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, que convierte el cortisol en cortisona y viceversa, da lugar a un síndrome de «exceso aparente de mineralcorticoides». Esta enzima normalmente protege al receptor de mineralcorticoides de la unión y activación por el cortisol. El ácido glicirretínico, un componente del regaliz, inhibe la 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, y el abuso de regaliz produce un cuadro clínico que simula el aldosteronismo primario.

Feocromocitoma

Una producción aumentada de catecolaminas por un tumor benigno o maligno causa vasoconstricción. La producción aumentada de catecolaminas puede ser

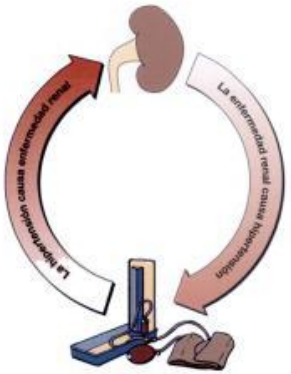


Fig. 1 **Hipertensión y riñón.**

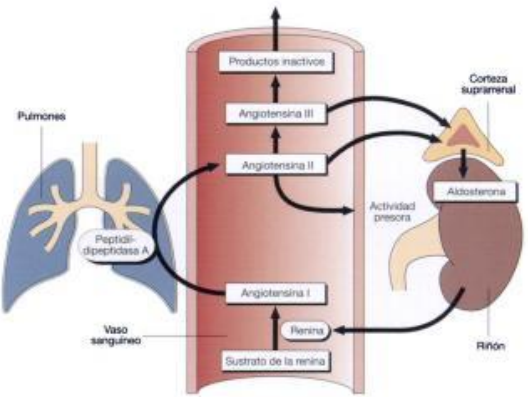


Fig. 2 **Mecanismo de hiperaldosteronismo primario.**

Material protegido por derechos de autor

difícil de confirmar, ya que los feocromocitomas con frecuencia secretan catecolaminas de forma episódica. La excreción de metabolitos de las catecolaminas en la orina (fig. 3) no estará elevada si el paciente ha estado asintomático durante el período de recogida de orina. Suelen usarse las concentraciones de adrenalinio y noradrenalinio en el plasma, pero la medición de estas magnitudes sólo están disponibles en un reducido número de laboratorios clínicos.

Otras enfermedades endocrinas

La acromegalia y el síndrome de Cushing también se asocian con hipertensión.

Embarazo

El principal signo de preeclampsia en el embarazo (págs. 142-143) es la hipertensión. En la aparición de la preeclampsia se encuentra precozmente un aumento de la concentración de urato en el plasma; la excreción de proteína en la orina y el aclaramiento de creatinina son importantes para el seguimiento.

ESTUDIO DEL PACIENTE HIPERTENSO

Los exámenes bioquímicos en la hipertensión tienen tres objetivos principales:

- Confirmar que el cuadro es secundario a otro trastorno.
- Detectar y monitorizar la lesión renal.
- Monitorizar los efectos bioquímicos del tratamiento, por ejemplo, hipocaliemia inducida por diuréticos.

TRATAMIENTO

Cuando se diagnostica la causa de una hipertensión secundaria, el tratamiento dirigido a la enfermedad puede ocasionar habitualmente la resolución de la hipertensión. El tratamiento de la hipertensión esencial puede suponer modificaciones en el estilo de vida y el empleo de agentes antihipertensivos (tabla 1). La decisión de proceder a un tratamiento farmacológico hipotensor debe sopesar siempre los riesgos del tratamiento frente a los beneficios que se pueden conseguir.

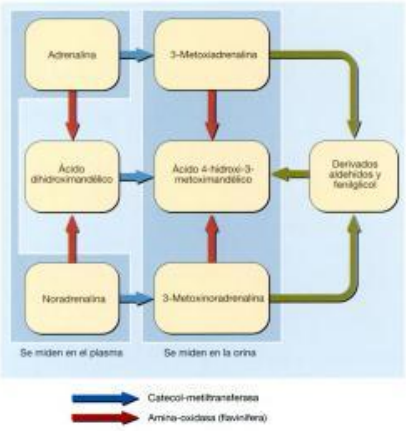


Fig. 3 **Vía de producción de los metabolitos de las catecolaminas.**

Tabla 1 **Fármacos antihipertensivos y sus acciones**

Fármaco	Acción
Diuréticos tiazídicos	Natriuresis inicial y caída prolongada de la resistencia vascular periférica
Diuréticos de asa	Natriuresis
Diuréticos ahorradores de ion potasio	Inhibidores de la aldosterona o inhibidores de la secreción tubular de ion potasio
β-Bloqueantes	Bloqueo periférico y central de la actividad simpática, reduciendo así el gasto cardíaco y, por tanto, inhibe la liberación de renina, disminuye la liberación de noradrenalina y disminuye la actividad vasomotora central
Bloqueantes de los canales del ion calcio	Reducción de la entrada de iones calcio en el músculo liso vascular y, por tanto, reduce el tono vascular y la resistencia periférica
Inhibidores de la peptidil-dipeptidasa A	Inhibe de forma competitiva la enzima que transforma la angiotensina I en el potente vasoconstrictor llamado angiotensina II

Caso clínico 55

El médico de cabecera de un abogado de 40 años le detecta una presión arterial de 165/100 mmHg. La principal molestia del paciente es una sudación excesiva. En la exploración se encuentra glucosa en la orina.

- Indique dos posibles diagnósticos.
- ¿Qué estudios bioquímicos deben solicitarse?

Comentario en la página 157.

Nota clínica

Medición de la presión arterial:

- El paciente debe estar sentado durante al menos 5 minutos.
- Reposar el brazo en el corazón.
- Emplear un manguito de tamaño apropiado.
- Asegurarse que la columna de mercurio está vertical.
- Inflar el manguito por encima del valor sistólico mediante la palpación de la desaparición del pulso radial.
- Desinflar el manguito lentamente y emplear la desaparición del sonido (fase V de Korotkov) como presión diastólica.

Hipertensión

- La inmensa mayoría de los pacientes con hipertensión tienen una hipertensión llamada primaria o esencial, en la que no puede encontrarse ninguna causa específica.
- Puede ser necesario medir magnitudes hormonales para excluir causas raras de hipertensión como feocromocitoma, síndrome de Conn, síndrome de Cushing y acromegalia.
- Las magnitudes bioquímicas son útiles para detectar y monitorizar la lesión renal que puede ser causa de hipertensión o una manifestación de ella.
- Las magnitudes bioquímicas son útiles para monitorizar los efectos bioquímicos de los fármacos antihipertensivos, por ejemplo, hipocaliemia.

Material protegido por derechos de autor

CÁNCER Y SUS CONSECUENCIAS

En las sociedades occidentales el cáncer causa una muerte de cada cinco. Los efectos del crecimiento tumoral pueden ser locales o sistémicos (fig. 1). Si el crecimiento tumoral no es contrarrestado por el tratamiento, las consecuencias pueden ser la obstrucción de vasos sanguíneos, linfáticos o conductos, lesión de los nervios, derrames, hemorragia, infección, necrosis del tejido circundante y posible muerte del paciente. Las células cancerosas pueden secretar toxinas localmente o a la circulación general. Los tumores endocrinos y no endocrinos pueden secretar hormonas u otras moléculas reguladoras.

Un marcador tumoral es cualquier sustancia que puede relacionarse con la presencia o el progreso de un tumor. El empleo de los marcadores tumorales se explica en las páginas 130-131.

EFECTOS LOCALES DE LOS TUMORES

El crecimiento local de un tumor puede producir un amplio abanico de anomalías en las magnitudes bioquímicas que se solicitan habitualmente. Esto puede ser una consecuencia de la obstrucción de vasos sanguíneos o conductos, por ejemplo, el bloqueo de los conductos biliares por un carcinoma de la cabeza del páncreas causa un incremento de la concentración catalítica de la fosfatasa alcalina en el plasma, y a veces ictericia. Los síntomas que derivan de estos efectos locales pueden ser el primer signo para el paciente de que alguna cosa no va bien, pero puede que no exista la sospecha inicial de la existencia de una neoplasia.

El hígado suele ser el lugar de la diseminación metastásica de un tumor. Un aumento aislado de la concentración catalítica de fosfatasa alcalina o de γ-glutamiltransferasa en el plasma es un hallazgo frecuente cuando esto sucede. Incluso en caso de una afectación hepática significativa, puede que no haya alteraciones bioquímicas. Si la tasa de destrucción celular es alta, se observan aumentos modestos de las concentraciones catalíticas de alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa en el plasma.

La diseminación metastásica de un tumor a un lugar importante puede precipitar un fallo sistémico completo. Por ejemplo, la destrucción de la corteza suprarrenal por un tumor causa una alteración en la secreción de aldosterona y cortisol, con consecuencias potencialmente fatales. El crecimiento rápido del tumor produce alteraciones bioquímicas. La leucemia y el linfoma suelen asociarse con elevadas concentraciones de urato en el plasma debido al recambio celular rápido. La concentración catalítica de lactato-deshidrogenasa en el plasma suele estar elevada en estos pacientes, reflejando el elevado contenido de esta enzima en el tumor y el recambio celular. Los tumores grandes pueden carecer de un aporte sanguíneo extenso y las células tumorales cubren sus necesidades energéticas por la vía de la glucólisis anaerobia. Esto puede dar lugar a la generación de acidosis láctica.

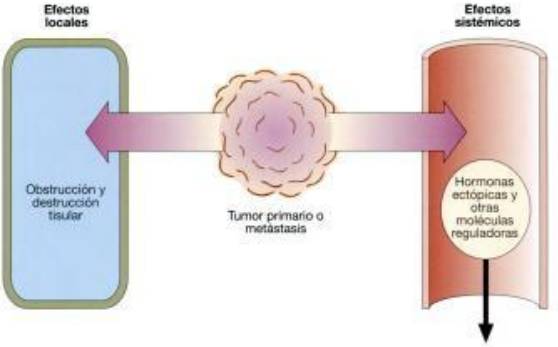


Fig. 1 **Efectos bioquímicos del crecimiento tumoral.**

En los pacientes con neoplasias puede producirse una insuficiencia renal por los motivos siguientes:

- Obstrucción del tracto urinario.
- Hipercalcemia.
- Proteinuria de Bence-Jones.
- Hiperuricemia.
- Nefrotoxicidad de los fármacos citotóxicos.

CAQUEXIA POR CÁNCER

La caquexia por cáncer describe el adelgazamiento característico que suele observarse en los pacientes con cáncer. Los signos son anorexia, letargia, pérdida de peso, debilidad muscular, anemia y fiebre. El desarrollo de la caquexia por cáncer se debe a muchos factores y no se comprende completamente. Ciertamente, existe un desequilibrio entre el aporte energético de la dieta y los requerimientos corporales de energía. Esto resulta de una combinación de factores:

- *Inadecuada ingestión de alimentos.*
- *Alteración de la digestión y la absorción.*
- *Competición entre el huésped y el tumor por los nutrientes.* El tumor en crecimiento tiene una actividad metabólica alta y puede privar al organismo de nutrientes, especialmente si es grande. Una consecuencia de esto es la disminución de la concentración de colesterol en el plasma en los pacientes con cáncer.
- *Incremento del requerimiento de energía del paciente con cáncer.* La reacción del huésped al tumor es similar a la respuesta metabólica a la lesión, con una actividad metabólica aumentada y alteración del metabolismo tisular.

La diseminación del tumor puede causar infección, disfagia, vómitos persistentes y diarrea, todo lo cual puede contribuir al cuadro global que se observa en la caquexia por cáncer. La observación de que tumores pequeños pueden tener un efecto profundo en el metabolismo del huésped indica que las células del cáncer secretan, o causan su liberación, agentes humorales que median en los cambios metabólicos de la caquexia por cáncer. Algunos de éstos, como el factor de necrosis tumoral, han sido identificados. Esta citocina es secretada por macrófagos activados y actúa sobre una serie de tejidos incluyendo músculo, tejido adiposo e hígado.

PRODUCCIÓN HORMONAL ECTÓPICA

Es un signo característico de algunos cánceres que secreten hormonas, incluso si el tumor no se ha originado en un órgano endocrino. La secreción hormonal de los tumores se denomina producción hormonal ectópica y se ha propuesto con frecuencia, aunque sólo se ha probado en raras ocasiones (figura 2). Los carcinomas de células pequeñas son los más agresivos de los cánceres de pulmón y son los asociados con mayor frecuencia con la producción hormonal ectópica. La más frecuente es la secreción ectópica de corticotropina que causa un síndrome de Cushing, una sobreproducción de cortisol. Sin embargo, los signos clínicos clásicos del síndrome de Cushing no suelen aparecer en el trastorno por corticotropina ectópica rápidamente progresivo. Los signos bioquímicos son hipocalemia y alcalosis metabólica y éstos pueden ser los únicos indicadores del trastorno.

No es excepcional que los pacientes con una neoplasia presenten el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina. Se retiene agua y los pacientes presentan hiponatremia. Probablemente se trata de la anomalía bioquímica más frecuente que se observa en los pacientes con cáncer y se debe de forma casi invariable a secreción de vasopresina hipofisaria en respuesta a estímulos no osmóticos.

Material protegido por derechos de autor

A menudo, de forma incorrecta, se atribuye el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina a la secreción ectópica de vasopresina, lo cual de hecho es muy raro.

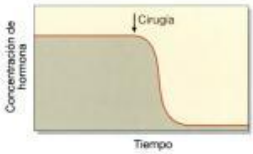
Algunos cánceres pueden causar hipercalcemia. En muchos casos esto se debe a la secreción de proteína relacionada con la paratirina, denominada así por su relación con esta hormona en cuanto a su estructura y a su función.

CONSECUENCIAS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

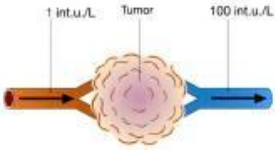
El tratamiento antitumoral puede tener efectos graves. La insuficiencia gonadal derivada de la radioterapia o la quimioterapia es frecuente. La hipomagnesemia y la hipocaliemia pueden ser consecuencia del empleo del fármaco citotóxico llamado cisplatino. Los pacientes tratados con metotrexato pueden presentar una deficiencia de folatos.

La hiperuricemia es la consecuencia de la muerte celular masiva que aparece en el tratamiento de algunos tumores con fármacos citotóxicos, especialmente linfomas y algunas leucemias, y se conoce como síndrome de lisis tumoral.

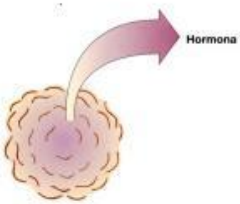
(a)
El cuadro se resuelve después de la extirpación quirúrgica del tumor o su irradiación. Buena evidencia, pero puede deberse a la secreción tumoral de un factor liberador, por ejemplo, la secreción de hormona del crecimiento puede estar causada por la producción de hormona liberadora de hormona del crecimiento.



(b)
Demostración que la concentración de hormona en el aporte arterial al tumor es menor que en el drenaje venoso. Buena evidencia, especialmente si se combina con (a).



(c)
Se puede extraer la hormona del tumor. Buena evidencia, pero puede deberse a la absorción de la hormona por el tumor.



(d)
Demostración histoquímica de la hormona en los gránulos secretores de las células del tumor y de mRNA para la hormona en el tumor. Evidencia definitiva.

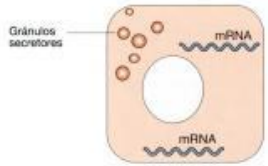


Fig. 2 **Evidencia de producción hormonal ectópica.**

Nota clínica

La medición de contenido de receptores de estrógenos y progestágenos en el material de biopsia se ha empleado para estimar qué pacientes con cáncer de mama responderán al tratamiento endocrinológico, por ejemplo, con el antiestrógeno llamado tamoxifeno. La síntesis de los receptores de progesterona depende del estradiol, por lo que la presencia de ambos receptores indica la integridad del mecanismo receptor de estrógenos en las células tumorales (fig. 3). El valor pronóstico de estas determinaciones de receptores todavía es controvertido.

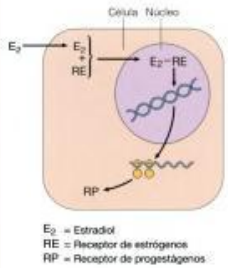


Fig. 3 **La síntesis del receptor de progestágenos es dependiente de la integridad de la vía del receptor de estrógenos.**

Caso clínico 56

Un paciente de 37 años de edad acude a su médico de cabecera refiriendo nicturia, polaquiuria y polidipsia. A la exploración, tiene una obesidad troncular leve, plétora y edema en los tobillos. Tiene púrpura en los brazos, pero no estrías. La presión arterial es 185/115 mmHg. Los resultados bioquímicos en el plasma son los siguientes:

[Na^+]	[K^+]	[Cl^-]	[HCO_3^-]	[Urea]	[Creatinina]	[Glucosa]
		mmol/L			µmol/L	mmol/L
146	2,1	96	34	7,0	135	8,5

- ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- ¿Qué otros exámenes bioquímicos deben solicitarse?

Comentario en la página 157.

Cáncer y sus consecuencias

- El cáncer puede causar en los pacientes signos y síntomas clínicos al producir obstrucción, ejercer presión o destruir el tejido normal.
- La caquexia del cáncer se caracteriza por anorexia, letargia, pérdida muscular, pérdida de peso y anemia.
- Algunos tumores no endocrinos secretan hormonas, por ejemplo, los cánceres de pulmón pueden secretar corticotropina.
- La hiponatremia, debida a retención de agua, es la anomalía bioquímica más frecuente en pacientes con cáncer.

Material protegido por derechos de autor

MARCADORES TUMORALES

Un marcador tumoral es cualquier sustancia que puede relacionarse con la presencia o la progresión de un tumor. En la práctica, el laboratorio de bioquímica clínica mide la concentración de marcadores que están presentes en el plasma, aunque el término «marcadores tumorales» se puede aplicar también a sustancias que se encuentran en la superficie o el interior de las células fijadas en cortes congelados o con parafina. Un marcador tumoral plasmático ha sido secretado o liberado por las células tumorales. Estos marcadores no son necesariamente productos únicos de las células malignas, sino que pueden ser simplemente expresados por el tumor en mayor cantidad que por las células normales.

Los marcadores tumorales pueden pertenecer a varios grupos: pueden ser hormonas, por ejemplo, la coriogonadotropina secretada por un coriocarcinoma; o enzimas, por ejemplo, la fosfatasa ácida prostática en un carcinoma de próstata; o antígenos tumorales, por ejemplo, el antígeno carcinoembrionario en un carcinoma colorrectal.

USO DE LOS MARCADORES TUMORALES

Las magnitudes relacionadas con los marcadores tumorales pueden emplearse de diferentes formas. Su máximo valor es para monitorizar el tratamiento y valorar el seguimiento (fig. 1), pero también se emplean en el diagnóstico, el pronóstico y la detección de la presencia de la enfermedad.

Monitorizar el tratamiento

La monitorización del tratamiento es el área en la cual la mayoría de los marcadores tumorales han demostrado su utilidad. El descenso de la concentración de un marcador tumoral en el plasma es un índice del éxito del tratamiento, ya sea cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de éstas. Sin embargo, la disminución de la concentración del marcador debe corresponderse con la prevista a partir del conocimiento de la vida media del marcador. Un descenso más lento de lo esperado puede indicar que no se ha eliminado todo el tumor.

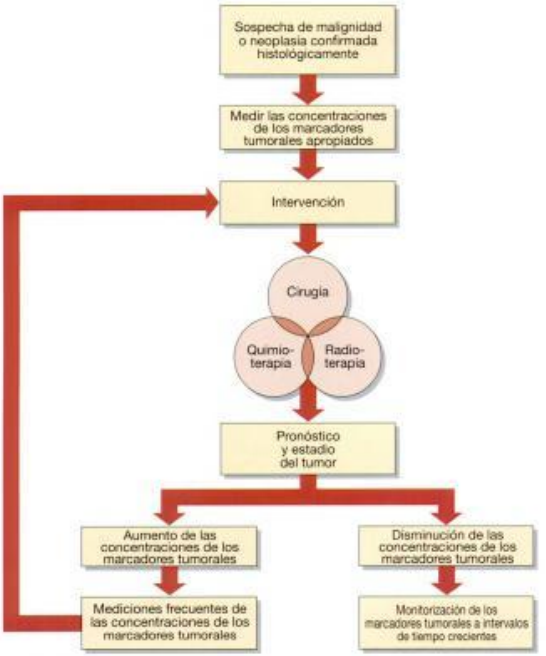

Sospecha de malignidad o neoplasia confirmada histológicamente
Medir las concentraciones de los marcadores tumorales apropiados
Intervención
Cirugía
Quimio-terapia
Radio-terapia
Pronóstico y estadio del tumor
Aumento de las concentraciones de los marcadores tumorales
Disminución de las concentraciones de los marcadores tumorales
Mediciones frecuentes de las concentraciones de los marcadores tumorales
Monitorización de los marcadores tumorales a intervalos de tiempo crecientes

Fig. 1 **Uso de los marcadores tumorales.**

Valoración del seguimiento

Incluso cuando el tratamiento de un paciente ha tenido éxito, a menudo es válido continuar el seguimiento del marcador durante bastante tiempo después que sus concentraciones parecen haberse estabilizado. Un incremento indica la recurrencia de la neoplasia. La detección de una concentración creciente del marcador permite la instauración de un tratamiento de segunda línea lo antes posible. La frecuencia de la medición, junto con las implicaciones en el coste asociado, es objeto de debate.

Diagnóstico

Los marcadores solos raramente se emplean para establecer un diagnóstico. Su detección en el plasma cuando hay evidencia clínica del tumor, además de evidencia radiológica y, quizá, por biopsia, suele confirmar el diagnóstico.

Pronóstico

Para que sea válida frente al pronóstico, la concentración del marcador tumoral debe correlacionar con la masa tumoral. Por ejemplo, la concentración de coriogonadotropina en el plasma se correlaciona bien con la masa tumoral en el coriocarcinoma, las concentraciones de coriogonadotropina y α-fetoproteína en el plasma correlacionan con la masa tumoral en el teratoma testicular, y las concentraciones de paraproteínas correlacionan con la masa tumoral en el mieloma múltiple.

Detección de la presencia de la enfermedad

Los marcadores tumorales no deben emplearse, en la práctica clínica diaria, para detectar una neoplasia, aunque esto podría ser atractivo en teoría.

La excepción a esta regla es la detección de poblaciones de alto riesgo específico. Por ejemplo, la concentración de calcitonina en el plasma, que está aumentada en pacientes con carcinoma medular de tiroides, puede utilizarse para estudiar a los familiares cercanos. La tiroidectomía profiláctica puede recomendarse si se encuentran concentraciones elevadas de calcitonina.

APLICACIÓN PRÁCTICA DE LOS MARCADORES TUMORALES

Algunas de las utilidades de los marcadores tumorales comentadas antes pueden ilustrarse con referencia a la figura 2. Ésta muestra como la concentración de α-fetoproteína en el plasma es útil en el tratamiento de un joven con un teratoma maligno. La presencia de α-fetoproteína junto con la coriogonadotropina confirma el diagnóstico. Entre un 75-95% de todos los pacientes que presentan un teratoma testicular tienen anomalías en uno o ambos marcadores. La concentración de α-fetoproteína en el plasma muy elevada (> 10000 k int.u./L) indica que el pronóstico no es bueno, y que probablemente ha habido una recurrencia del tumor des-

Material protegido por derechos de autor

HORMONAS INTESTINALES Y NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

HORMONAS INTESTINALES

Se han identificado más de 30 moléculas diferentes que tienen papeles de regulación de la función del tracto gastrointestinal (tabla 1). Algunas son hormonas clásicas, aunque las células endocrinas del intestino no están agrupadas en órganos independientes sino que están ampliamente dispersas a lo largo del tracto gastrointestinal. Otras son reguladores paracrinos o neurotransmisores. Algunos de estos reguladores bioquímicos actúan de las tres formas. Por ejemplo, la somatostatina tiene una función endocrina, y está presente en las neuronas, pero también tiene una actividad paracrina en el antro del estómago. Las funciones de muchas de estas moléculas reguladoras siguen sin estar aclaradas, pero el exceso de secreción es la causa a veces de un trastorno clínico específico.

Tabla 1 **Moléculas que regulan la función gastrointestinal**

Molécula	Tipo de regulador	Acción principal
Gastrina	Hormona	Secreción ácida gástrica y de pepsina
Pancreozmina	Hormona	Secreción pancreática enzimática
Secretina	Hormona	Secreción pancreática de hidrogenocarbonato
Polipéptido inhibidor gástrico	Hormona	Incrementa la secreción de insulina mediada por glucosa. Inhibe la secreción ácida gástrica
Polipéptido intestinal vasoactivo	Neurotransmisor	Relajación muscular lisa. Estimula la secreción pancreática de hidrogenocarbonato
Motilina	Hormona	Inicia la motilidad gástrica interdigestiva
Somatostatina	Hormona Neurotransmisor Paracrina	Numerosos efectos inhibidores
Polipéptido pancreático	Hormona Paracrina	Inhibe la secreción pancreática de hidrogenocarbonato y de proteínas
Encefalina	Neurotransmisor	Acciones similares a los opiáceos
Sustancia P	Neurotransmisor Paracrina	Contracción del músculo liso

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

GASTRINA Y SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Los gastrinomas secretan grandes cantidades de gastrina, que estimula una secreción ácida excesiva en el estómago y causa ulceración. Estas úlceras pépticas son refractarias al tratamiento. La gravedad de la ulceración constituye una amenaza mucho mayor para el paciente a corto plazo que el crecimiento maligno y la diseminación del tumor. La hipergastrinemia junto con la hipersecreción ácida es diagnóstica del síndrome de Zollinger-Ellison. Aunque el páncreas no contiene muchas células secretaras de gastrina, la mayoría de los gastrinomas se encuentran, sorprendentemente, en forma de carcinomas de los islotes pancreáticos. Los gastrinomas se presentan a menudo junto con otros tumores.

VIPOMAS Y SÍNDROME DE DIARREA ACUOSA

Las causas endocrinas de diarrea crónica son raras. El síndrome que incluye diarrea acuosa y debilidad extrema debido a una disminución del ion potasio está relacionado generalmente con una producción excesiva de polipéptido intestinal vasoactivo. Si se descartan las otras causas de diarrea como infección, malabsorción o abuso de laxantes, la presencia de una diarrea acuosa grave e hipocaliemia con secreción ácida gástrica fisiológica o baja es indicativa de un vipoma*. El diagnóstico se puede confirmar por el hallazgo de una elevación de la concentración de polipéptido intestinal vasoactivo en el plasma. Los tumores suelen encontrarse en el páncreas. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección.

GLUCAGONOMAS

Los glucagonomas son raros. Generalmente son tumores malignos que se originan en los islotes pancreáticos. Los signos clínicos incluyen una dermatitis característica, diabetes mellitus leve y una disminución de la concentración de aminoácidos en el plasma. El diagnóstico se puede confirmar por la demostración de una elevación de la concentración de glucagón en el plasma. Está indicada la cirugía, aunque muchos tumores son inoperables.

SOMATOSTATINOMAS

Los somatostatinomas son tumores raros de las células de los islotes pancreáticos que suelen ser malignos. Los signos clínicos incluyen diabetes mellitus leve, diarrea, malabsorción y litiasis biliar. El diagnóstico se puede realizar mediante el hallazgo de un aumento de la concentración de somatostatina en el plasma. La cirugía es una opción si el tumor está localizado y, de lo contrario, la quimioterapia es el tratamiento más probable.

TUMORES SECRETANTES DE POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

Los tumores secretantes de polipéptido pancreático son raros. Los efectos clínicos suelen deberse a los efectos locales del tumor más que a la secreción de la hormona.

TUMORES CARCINOIDES Y SÍNDROME CARCINOIDE

Los tumores carcinoides se encuentran en el tracto gastrointestinal, generalmente en las regiones del apéndice, o ileocecal. También pueden aparecer en los pulmones o en los ovarios y, ocasionalmente, tienen una localización múltiple. El comportamiento del tumor varía con su situación. La mayor parte de los que se originan en el apéndice son benignos, mientras que los del íleo o el yeyuno suelen ser malignos. Muchos pacientes, aunque no todos, con tumores carcinoides presentan el síndrome carcinoide, que se caracteriza por sofocación y diarrea. Estos síntomas se deben a la secreción de serotonina, aunque pueden estar implicados otros productos del tumor, como la histamina. La serotonina es un vasoconstrictor que se encuentra en grandes concentraciones en las plaquetas y se libera durante la coagulación sanguínea. La magnitud bioquímica usada para su diagnóstico es la excreción de 5-hidroxiindolilacetato en la orina; este componente es un metabolito de la serotonina (fig. 1). También es posible medir la concentración de serotonina en el plasma. A menudo, se necesitan fármacos para controlar la diarrea y las sofocaciones, y la cirugía es el tratamiento de elección.

La producción ectópica de corticotropina por los tumores carcinoides es una causa bien conocida de síndrome de Cushing.

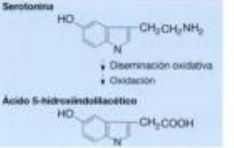


Fig. 1 **Serotonina y su metabolito urinario, el ácido 5-hidroxiindolilacético.** Algunos comestibles como los plátanos y los tomates contienen ácido 5-hidroxiindolilacético y pueden interferir con las mediciones en orina.

*El término vipoma proviene de las siglas inglesas del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, vasoactive intestinal polipeptide).

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Las neoplasias endocrinas múltiples son trastornos hereditarios. Los síndromes suelen transmitirse de una forma autosómica dominante. Las glándulas endocrinas más habitualmente afectadas son la glándula paratiroides, la hipófisis, el páncreas, el tiroides y las glándulas suprarrenales. Se ha indicado que los tipos celulares implicados en estos tumores tienen un precursor embriológico común. Existen tres síndromes bien definidos de neoplasia endocrina múltiple (fig. 2).

La neoplasia endocrina múltiple de tipo I se caracteriza por hiperparatiroidismo, junto con tumores hipofisarios y pancreáticos. El signo dominante en este síndrome es la hipocalcemia causada por secreción excesiva de paratirina. El tumor hipofisario más frecuente es un adenoma cromófobo no funcionante que, aunque no secreta hormonas por sí mismo, puede tener efectos sobre la secreción de otras hormonas de la hipófisis anterior. El tumor pancreático más habitual en la neoplasia endocrina múltiple de tipo I es un tumor secretor de gastrina de las células de los islotes. La secreción de gastrina puede dar lugar a ulceración gástrica.

En la neoplasia endocrina múltiple de tipo IIa existe un carcinoma medular de tiroides con hiperparatiroidismo y feocromocitomas suprarrenales bilaterales. El carcinoma medular de tiroides se diagnostica según las elevaciones de las concentraciones de calcitonina en el plasma, aunque pueden ser necesarias pruebas de provocación, como las que incluyen una perfusión de calcio o la administración de pentagastrina, para demostrar la regulación anómala de la calcitonina (fig. 3). El diagnóstico del feocromocitoma no es fácil (pág. 126).

En la neoplasia endocrina múltiple tipo IIb existe un carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y neurinomas mucosos múltiples. El signo más consistente es la presencia de estos neurinomas en la lengua, los labios o la mucosa oral. A menudo, también se encuentran neurinomas en el tracto gastrointestinal y pueden ser responsables de dificultades para tragar, diarrea o estreñimiento.

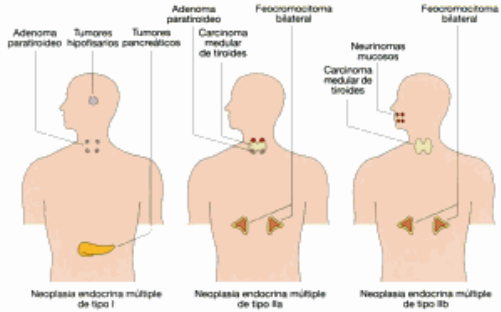


Fig. 2 **Clasificación de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple.**

Tratamiento

La producción excesiva de hormonas que se observa en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple da lugar a los efectos clínicos esperados. Cuando es posible, la cirugía es el tratamiento de elección. Las tres lesiones de la neoplasia endocrina múltiple de tipo IIa son todas potencialmente letales, y el diagnóstico y la intervención precoces son vitales para que el tratamiento sea curativo. Una parte esencial del tratamiento clínico de cualquier paciente en el que se diagnostica un síndrome de neoplasia endocrina múltiple es el estudio de los otros miembros de la familia. Las pruebas de provocación, como las que se muestran en la figura 3, pueden determinar la presencia de un carcinoma medular de tiroides incluso cuando las concentraciones de calcitonina basales están dentro de los valores fisiológicos. Esto permite un tratamiento quirúrgico precoz.

Calcitonina (ng/L)
Gluconato de calcio (2 mg/kg de masa corporal) en perfusión intravenosa durante 1 min, seguido inmediatamente por una inyección rápida de pentagastrina
40000
30000
20000
10000
0
Paciente con carcinoma medular de tiroides
Respuesta en un individuo sano
0 1 2 3 4 5 10
Tiempo (min)

Fig. 3 **Prueba de estimulación de la secreción de calcitonina con pentagastrina y calcio.** Hay una respuesta exagerada a la provocación combinada con calcio y pentagastrina en un paciente con carcinoma medular de tiroides.

Caso clínico 58

Un hombre de 50 años de edad es derivado a un neurólogo después de presentar una historia de 6 meses de cefalea intensa. Está ligeramente hipertenso. Las magnitudes bioquímicas relacionadas con la función renal, el equilibrio hidroelectrolítico y la función hepática están dentro de los intervalos de referencia. La única anomalía que se observa inicialmente es una concentración de calcio en el plasma «corregida» de 2,80 mmol/L.

- ¿Qué otras magnitudes se necesitan en este paciente?

Comentario en la página 157.

Nota clínica

Los antagonistas de los receptores H_2 como la cimetidina se emplean ampliamente para tratar la úlcera péptica. Pueden producir un incremento de las concentraciones de gastrina en el plasma hasta valores que pueden indicar la presencia de un gastrinoma. La administración de estos fármacos debe interrumpirse antes de obtener una muestra de sangre para medir la concentración de gastrina.

Hormonas intestinales y neoplasia endocrina múltiple

- Los trastornos clínicos que afectan los péptidos reguladores del tracto gastrointestinal son poco frecuentes.
- Los gastrinomas secretan gastrina, que causa hipersecreción ácida gástrica y perforación.
- Los vipomas son una causa rara de diarrea crónica y disminución de ion potasio.
- Algunos pacientes con tumores carcinoides presentan sofocación y diarrea, muy probablemente debido a una sobreproducción de serotonina.
- Los síndromes de neoplasia endocrina múltiple son trastornos hereditarios que se caracterizan por una función anómala de una serie de glándulas endocrinas.
- El tratamiento de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple se realiza mediante cirugía de las neoplasias específicas cuando sea posible.
- En caso de neoplasia endocrina múltiple está indicado el estudio de la familia del paciente.

Material protegido por derechos de autor

HIPERURICEMIA

Los ácidos nucleicos contienen bases de dos tipos diferentes, pirimidinas y purinas. El catabolismo de purinas, adenina y guanina produce ácido úrico. A una concentración fisiológica del ion hidrógeno, el ácido úrico está mayoritariamente ionizado y está presente en el plasma en forma de urato de sodio (fig. 1). Una concentración de urato* en el plasma elevada se conoce como hiperuricemia. El ácido úrico y el urato son entidades moleculares relativamente insolubles que precipitan con facilidad en soluciones acuosas como la orina o el líquido sinovial (fig. 2). La consecuencia de esto es el cuadro clínico llamado gota.

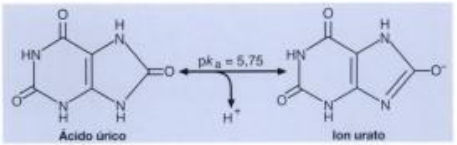


Fig. 1 **Ácido úrico e ion urato.**

FORMACIÓN Y EXCRECIÓN DE URATO

El urato se forma por tres vías. Son las siguientes:

- Mediante síntesis *de novo*.
- Por el metabolismo endógeno del DNA, el RNA y otras moléculas que contienen purinas como el ATP.
- Por la degradación de ácidos nucleicos de la dieta.

Los uratos se excretan por dos vías:

- *A través del riñón.* La mayor parte del urato se excreta a través del riñón. El procesamiento renal del urato es complejo. Se filtra libremente en el glomérulo, pero el 99% se reabsorbe en el túbulo proximal. Los túbulos distales también secretan urato, pero también se reabsorbe la mayor parte. La cantidad de urato excretada en la orina es alrededor del 10% de la que se filtra en el glomérulo.
- *A través del intestino.* En el intestino se excretan cantidades menores de urato, que es degradado por bacterias. Este proceso se denomina uricólisis.

Las concentraciones de urato en el plasma son mayores en los hombres que en las mujeres. Incluso dentro de los valores de referencia, el urato del plasma está cerca de su límite de solubilidad acuosa. La presencia de proteínas ayuda a mantener el urato en disolución. Una concentración de urato en el plasma elevada puede derivar de un aumento en la formación de urato o de una excreción disminuida. Las causas frecuentes de hiperuricemia se resumen en la figura 3. Las causas genéticas de hiperuricemia se conocen como trastornos primarios y también hay causas secundarias. La mayoría de las causas primarias se deben a una excreción disminuida de urato (90% de los casos) más que a una producción aumentada (10%).

Síndrome de Lesch-Nyhan

Un trastorno genético que debe destacarse es el síndrome de Lesch-Nyhan, un trastorno ligado al cromosoma X y causado por una deficiencia de hipoxantina-fosforibosiltransferasa, una enzima que participa en la recuperación de bases purínicas para la resíntesis de nucleótidos purínicos. El síndrome se caracteriza clínicamente por una producción excesiva de ácido úrico, hiperuricemia y problemas neurológicos que incluyen automutilación y retraso mental.

GOTA

La gota es un síndrome clínico que se caracteriza por hiperuricemia y artritis aguda recurrente. Aunque todos los pacientes con gota presentan hiperuricemia en algún momento del curso de la enfermedad, sólo una minoría de los pacientes con hiperuricemia presentan gota. La razón de esto no es conocida.

La gota aguda se desencadena por el depósito tisular de cristales de urato de sodio, que causan una respuesta inflamatoria. En el cuadro crónico, se pueden formar depósitos de urato de sodio en forma de tofos en los tejidos (fig. 4). La gota se ve exacerbada por el etanol. El motivo de esto es doble. El etanol incrementa la renovación del ATP y la producción de urato. El exceso de etanol puede causar la acumulación de ácidos orgánicos que compiten con la secreción tubular de urato. Trastornos como la intoxicación etílica, la cetoacidosis diabética y la inanición conducen a elevación del ácido láctico, el β-hidroxibutirato y el acetoacetato, y producen hiperuricemia.

Tratamiento

Los síntomas de la gota aguda responden a los fármacos antiinflamatorios como la indometacina, pero debe tenerse en cuenta que estos fármacos no tienen un efecto directo sobre la concentración de urato en el plasma. La aspirina a dosis bajas debe evitarse ya que inhibe la excreción renal de urato. El tratamiento también debe dirigirse a la hiperuricemia. Pueden emplearse fármacos como el probenecid, que favorecen la excreción de urato. Se puede prescribir una dieta con un bajo contenido en purinas y etanol, en un esfuerzo por reducir la concentración de urato en el plasma. También puede ser efectivo para reducir la concentración de urato el alopurinol, un inhibidor específico de la enzima xantina-oxidasa que cataboliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y ácido úrico.

Fig. 2 **Cálculos de urato del tracto urinario.**

Hay una serie de otras artropatías por depósito de cristales que pueden presentarse como la gota, pero que no se asocian con hiperuricemia. Más concretamente, la seudogota se debe al depósito de cristales de pirofosfato de calcio.

ENFERMEDAD RENAL E HIPERURICEMIA

La enfermedad renal es una complicación frecuente de la hiperuricemia. Se han identificado varios tipos de enfermedad renal. La más frecuente es la nefropatía por urato que es causada por el depósito de cristales de uratos en el tejido renal o el tracto urinario para formar cálculos renales. Puede asociarse con hiperuricemia crónica. La insuficiencia renal aguda puede estar producida por la precipitación rápida de cristales de ácido úrico que suele ocurrir durante el tratamiento de pacientes con leucemias y linfomas. En el síndrome de lisis tumoral aguda (pág. 129) se liberan ácidos nucleicos como resultado de la degradación de células tumorales y se metabolizan rápidamente a ácido úrico.

URATO EN EL EMBARAZO

La concentración de urato en el plasma tiene valor en la monitorización del bienestar materno en la hipertensión asociada con el embarazo (preeclampsia), junto con otros marcadores como la presión arterial, la excreción de proteínas en la orina y el aclaramiento de creatinina (pág. 143).

*El urato es el conjunto formado por el ácido úrico y el ion urato en equilibrio.

Material protegido por derechos de autor

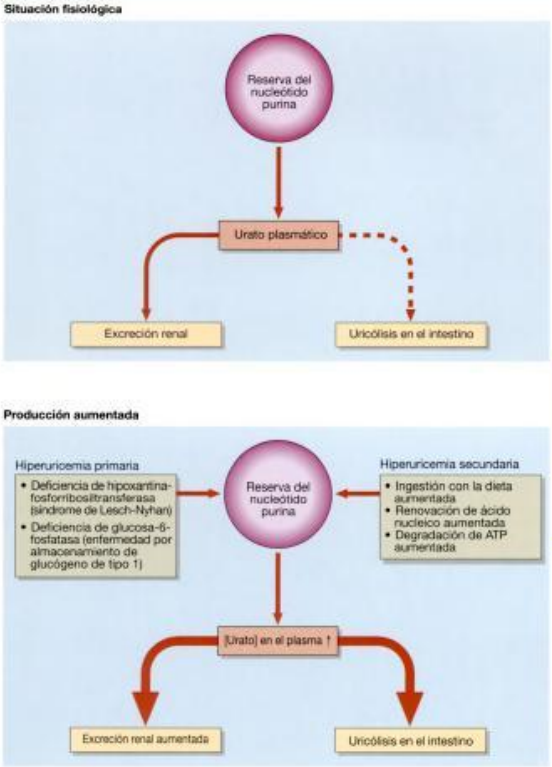

Situación fisiológica
Reserva del nucleótido purina
Urato plasmático
Excreción renal
Uricólisis en el intestino
Producción aumentada
Hiperuricemia primaria
• Deficiencia de hipoxantina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Lesch-Nyhan)
• Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo 1)
Reserva del nucleótido purina
Hiperuricemia secundaria
• Ingestión con la dieta aumentada
• Renovación de ácido nucleico aumentada
• Degradación de ATP aumentada
[Urato] en el plasma ↑
Excreción renal aumentada
Uricólisis en el intestino
Excreción disminuida
Hiperuricemia primaria
• Idiopática
Hiperuricemia secundaria
• Insuficiencia renal
• La elevación de [lactato] o [cetonas], los diuréticos tiazídicos y dosis bajas de aspirina causan una disminución de la secreción tubular
• Aumento de la reabsorción tubular
Reserva del nucleótido purina
[Urato] en el plasma ↑
Excreción renal disminuida
Uricólisis en el intestino

Fig. 3 **Causas de hiperuricemia.**

Caso clínico 59

Un hombre de 50 años de edad se despierta con un dolor intenso en el dedo pulgar del pie izquierdo. Tiene escalofríos y fiebre y el dolor se vuelve tan intenso que no puede soportar el peso de las sábanas.

- ¿Qué magnitudes bioquímicas pueden ayudar a hacer el diagnóstico?

Comentario en la página 157.

Nota clínica

La artritis gotosa aguda se puede diagnosticar por el examen del líquido sinovial de una articulación inflamada de forma aguda. Los cristales de urato de sodio se observan dentro de leucocitos polimorfonucleares observados bajo una luz polarizada.

Fig. 4 **Depósitos gotosos de urato de sodio (tofos) en los tejidos.**

Hiperuricemia

- El ácido úrico se forma de la degradación de purinas endógenas y exógenas.
- La hiperuricemia puede estar causada por:
  - Aumento de la síntesis de purinas.
  - Aumento de la renovación de ácidos nucleicos, como en las neoplasias, lesión tisular o inanición.

  Una función renal disminuida.
- La hiperuricemia es un factor de riesgo de la gota, que ocurre cuando se depositan cristales de urato en los tejidos.
- La hiperuricemia se agrava con una dieta con elevado contenido en purinas y etanol.

Material protegido por derechos de autor

TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Las miopatías son trastornos que afectan los músculos y que dan lugar a debilidad o atrofia. Pueden estar causadas por factores congénitos (como en las distrofias musculares), por infección vírica o por lesión aguda debida a anoxia, infecciones, toxinas o fármacos. La denervación muscular es una causa principal de miopatía. La debilidad muscular se puede producir como consecuencia de una falta de moléculas productoras de energía o un fracaso en el equilibrio electrolítico en el interior y alrededor de la célula muscular necesario para la función neuromuscular.

El músculo normal que se emplea en exceso acaba perdiendo tono o espasmodizado hasta que descansa. En los casos graves de sobrecarga, especialmente cuando los movimientos son fuertes y erráticos como puede ocurrir durante las convulsiones, puede producirse una lesión de las células musculares. Las células musculares gravemente dañadas liberan mioglobina, en un cuadro conocido como *rabdomiólisis*.

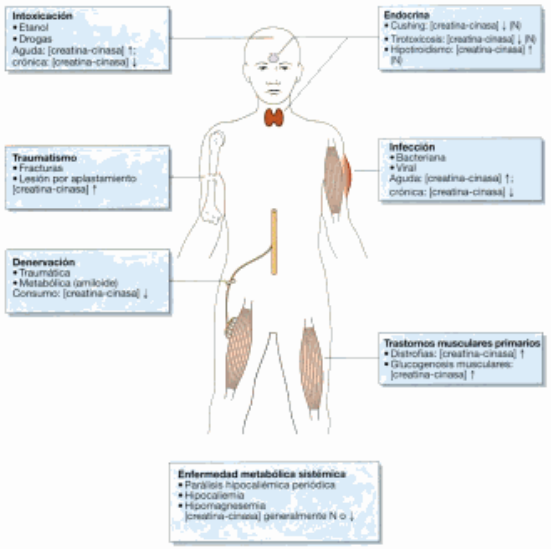


Fig. 1 **Causas de miopatía, con cambios asociados en la concentración de creatina-cinasa en el plasma.**

DEBILIDAD MUSCULAR

La debilidad muscular, que puede progresar o no a rabdomiólisis, tiene muchas causas (fig. 1). El diagnóstico del proceso depende del cuadro clínico e incluye el estudio de trastornos genéticos mediante exámenes enzimáticos o cromosómicos, estudios endocrinológicos y la búsqueda de efectos de los fármacos. Las causas infecciosas se pueden diagnosticar por aislamiento del microorganismo responsable o sus anticuerpos relacionados, pero con frecuencia no se detecta ningún microorganismo. Estos casos, conocidos como encefalitis miálgica, síndrome posvírico o síndrome de fatiga crónica, son relativamente frecuentes y actualmente se consideran auténticas enfermedades, aunque formalmente se clasifican como *psicosomáticas*.

Exploración

En todos los casos de debilidad muscular (hipotonía) deben medirse las concentraciones de electrólitos y de creatina-cinasa en el plasma. Hay que recoger una historia completa del consumo de fármacos y drogas para excluir las causas farmacológicas y toxicológicas, y descartar una historia de abuso de etanol. Deben realizarse estudios electrofisiológicos neuromusculares para detectar neuropatías. Cuando se sospecha una causa genética, hay que realizar una biopsia muscular para llevar a cabo técnicas histopatológicas y medir el contenido de enzimas musculares (tabla 1). Al contrario que en la rabdomiólisis, en los pacientes con miopatía las concentraciones de creatina-cinasa y mioglobina en el plasma suelen ser fisiológicas.

Tabla 1 **Enzimas celulares cuyo contenido catalítico en el tejido muscular puede medirse para el estudio de la debilidad muscular**

Tipo de miopatía	Enzima
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Fosforilasa Glicerol-cinasa Lactato-deshidrogenasa Fosfofructo-cinasa Fosfoglicerato-cinasa AMP-desaminasa
Enfermedades lipídicas	Carnitina-O-palmitoiltransferasa

RABDOMIÓLISIS

Las células musculares lesionadas liberan creatina-cinasa al plasma. Existen diferentes isoformas de esta enzima. La concentración de creatina-cinasa 3 o de creatina-cinasa «total» se emplean como un índice de lesión muscular esquelética. Pueden esperarse concentraciones muy altas en los pacientes que han estado convulsionando o que tienen un daño muscular debido a una descarga eléctrica o a una lesión por aplastamiento. Las concentraciones de creatina-cinasa en el plasma también pueden estar elevadas en los espasmos agudos de la distrofia muscular. Por estos motivos, como un indicador de infarto agudo de miocardio, es mejor medir la concentración de creatina-cinasa 2 en el plasma, que es más específica de la lesión del músculo cardíaco (págs. 48-49).

Las células musculares dañadas también liberan mioglobina. Este compuesto almacena oxígeno en las células musculares para liberarlo en situaciones de hipoxia, como ocurre durante el ejercicio intenso. En la figura 2 se compara la curva de disociación de la mioglobina con la de la hemoglobina. Libera el oxígeno sólo cuando la presión parcial de oxígeno cae hasta aproximadamente 3 kPa. Cuando las células musculares están anóxicas o son dañadas por un traumatismo, la mioglobina pasa al plasma. Se filtra en el glomérulo. La orina que contiene mioglobina tiene un color anaranjado o amarronado. Las células musculares lesionadas liberan grandes cantidades de ion potasio al líquido extracelular causando hipercaliemia y también tienden a captar ion calcio, reduciendo así la concentración de calcio en el plasma.

La lesión muscular grave suele acompañarse de una reducción del volumen sanguíneo. Esto puede ocurrir directamente como resultado de una hemo-

Material protegido por derechos de autor

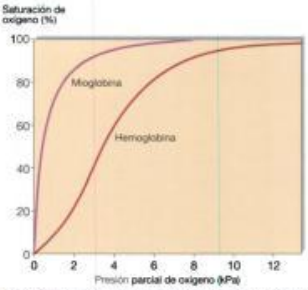


Fig. 2 Comparación **de las curvas de saturación de oxígeno de la** hemoglobina **y la mioglobina.**

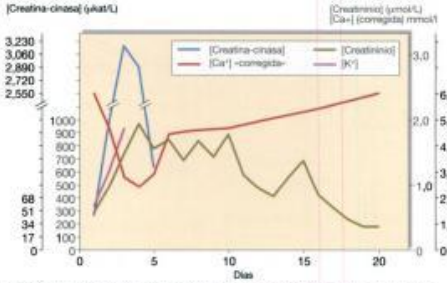


Fig. 3 **Resultados bioquímicos después de una** rabdomiólisis en un **paciente que ha tomado una sobredosis de droga.**

rragia en un traumatismo grave o indirectamente debido al secuestro de líquido en el tejido dañado. El choque resultante causa con frecuencia una insuficiencia renal aguda.

La mioglobina no es nefrotóxica. Los niños con distrofia muscular no presentan insuficiencia renal, aunque tienen concentraciones de mioglobina en la orina elevadas durante muchos años.

Estudio y tratamiento

Las magnitudes bioquímicas que son útiles cuando se sospecha una rabdomiólisis son las siguientes (fig. 3):

- Concentración de creatina-cinasa en el plasma.
- Concentración de mioglobina en la orina.
- Concentración de ion potasio en el plasma.
- Concentración de calcio en el plasma.
- Concentración de creatininio en el plasma.

El tratamiento se dirige al mantenimiento de la perfusión tisular y al control de los desequilibrios electrolíticos. Incluye:

- Monitorización cardíaca.
- Control de la hipercaliemia y la hipocalcemia.

Puede ser necesaria la hemodiálisis si la función renal está gravemente comprometida.

OTRAS CAUSAS DE MIOGLOBINEMIA Y MIOGLOBINURIA

La mioglobina no es específica del músculo esquelético y también se libera después de un infarto agudo de miocardio, de forma que su concentración en el plasma o en la orina se puede emplear como un marcador precoz de lesión miocárdica (págs. 48-49).

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Este trastorno recesivo ligado al cromosoma X deriva de anomalías en el gen de la distrofina. Clínicamente, se caracteriza por debilidad muscular progresiva, generalmente en niños varones, a partir de los 5 años de edad. El inicio de los síntomas puede ir precedido por concentraciones de creatina-cinasa en el plasma muy altas, aunque más tarde en el curso de la enfermedad, estas concentraciones descienden. Aproximadamente el 75% de las mujeres portadoras también presentan elevadas las concentraciones de creatina-cinasa en el plasma.

Nota clínica

El estudio de la debilidad muscular en un paciente anciano debe incluir siempre las mediciones de las concentraciones de: ion potasio, magnesio y calcio en el plasma. Pueden producirse de forma insidiosa hipocalcemia, hipocaliemia e hipomagnesemia. Su corrección puede dar lugar a una mejoría espectacular.

Caso clínico 60

Un obrero de 41 años de edad ingresa en el hospital. Se ha desplomado y refiere una historia de 4 días de cuadro gripal, con escalofríos, mialgia, cefalea, disnea, vómitos y diarrea.
Los resultados enzimáticos al ingreso son:

[Aspartato-aminotransferasa]	[Alanina-aminotransferasa]	[Lactato-deshidrogenasa]	[Creatina-cinasa]
µkat/L			
2,5	1,5	22,2	100,0

- ¿Qué tejidos pueden haber contribuido a la alta concentración catalítica de las enzimas en el plasma?
- ¿Qué magnitudes biológicas pueden ayudar a identificar el (los) origen (orígenes) de la elevación de las concentraciones catalíticas citadas?

Comentario en la página 158.

Trastornos del músculo esquelético

- La debilidad muscular es una afección común con una gran variedad de causas.
- El estudio bioquímico de la debilidad muscular puede proporcionar un diagnóstico rápido y un tratamiento efectivo cuando la causa es un trastorno iónico.
- La medición del contenido catalítico de enzimas en las biopsias musculares puede proporcionar un diagnóstico en algunos trastornos hereditarios.
- Las células musculares gravemente lesionadas liberan ion potasio, creatina-cinasa y mioglobina.
- Las concentraciones de creatina-cinasa y mioglobina en el plasma suelen ser fisiológicas en pacientes con miopatía.
- La rabdomiólisis grave, por ejemplo, después de un traumatismo, es una causa importante de insuficiencia renal aguda.

Material protegido por derechos de autor

DIAGNÓSTICO MEDIANTE EL EXAMEN DEL DNA

Las técnicas de la genética molecular son una herramienta empleada por muchas disciplinas y es el estudio de la expresión y la herencia de los genes a escala molecular. En la bioquímica clínica esto supone estudiar las diferencias de la secuencia de pares de bases en el DNA . El análisis del DNA de un paciente y los genes que contiene puede proporcionar información diagnóstica. Las mutaciones en genes aislados pueden causar enfermedades hereditarias como la mucoviscidosis (o fibrosis quística), anemia de células falciformes, hipercolesterolemia familiar y distrofia muscular de Duchenne. Se cree que los trastornos complejos que afectan varios genes son importantes en enfermedades comunes como la cardiopatía coronaria, la diabetes mellitus y el cáncer.

GENOMA HUMANO

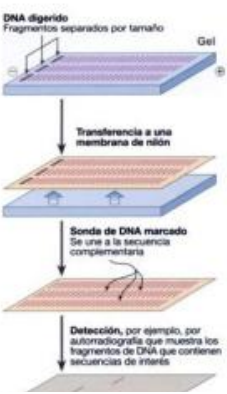
La mayor parte del genoma humano no codifica proteínas funcionales; existen largas regiones no traducidas entre los genes e incluso dentro de ellos. El genoma no es idéntico de una persona a otra, sino que como promedio una base de cada doscientas es diferente. Cuando tiene lugar un cambio en la región que codifica, puede producirse la síntesis de una proteína alterada, con una función defectuosa. Los cambios en las regiones que no codifican suelen ser neutrales, pero pueden ser marcadores útiles para el genetista molecular. Recientemente, se han identificado cambios en el DNA que no codifica como causa de enfermedades como el síndrome del cromosoma X frágil y la distrofia miotónica.

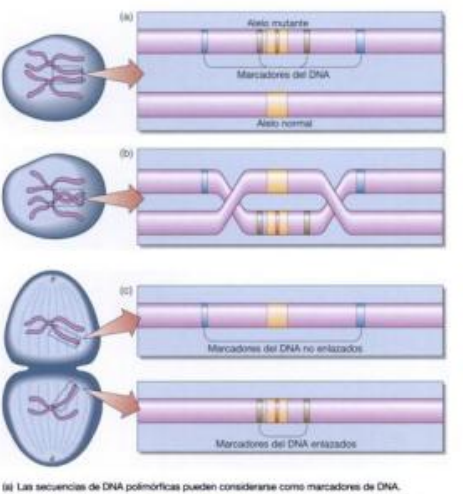
POLIMORFISMOS DE LA LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN

En el laboratorio, el DNA puede cortarse en pequeños trozos por medio de enzimas llamadas endonucleasas de restricción. Estas enzimas se limitan a cortar el DNA en secuencias específicas de pares de bases. La presencia de sitios polimórficos, en los que existen diferencias en la secuencia de pares de bases del DNA puede añadir o eliminar un lugar de corte para una endonucleasa de restricción concreta. En estos casos, los polimorfismos se denominan *polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción* ya que tienden a la producción de fragmentos de DNA de diferentes longitudes después de la acción de la enzima. Los fragmentos de DNA pueden separarse mediante electroforesis, transferirse a una membrana de nilón e hibridarse con una sonda de DNA marcada con un marcador radiactivo u ópticamente activo. Esta técnica se denomina transferencia southern (fig. 1).

ENLACE

En muy pocas enfermedades, por ejemplo, la anemia de células falciformes, la mutación que causa la enfermedad se produce en un lugar que es reconocido por una enzima de restricción. Por tanto, el examen de los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción es diagnóstico de forma inmediata. Sin embargo, con mayor frecuencia, el sitio de restricción no es el sitio de mutación. Entonces se busca un polimorfismo en un sitio de restricción que esté cerca del sitio de mutación clínicamente importante de forma que los dos sitios permanecen enlazados durante la recombinación meiótica. Si el sitio de restricción polimórfica y la mutación que se busca están estrechamente enlazados, el examen de esos polimorfismos será altamente informativo, pero a medida que la distancia entre ellos crece, disminuye la fiabilidad del diagnóstico (fig. 2).


DNA digerido
Fragmentos separados por tamaño
Gel
Transferencia a una membrana de nilón
Sonda de DNA marcado
Se une a la secuencia complementaria
Detección, por ejemplo, por autorradiografía que muestra los fragmentos de DNA que contienen secuencias de interés



(a) Las secuencias de DNA polimórficas pueden considerarse como marcadores de DNA.
(b) Durante la meiosis, ocurre el cruce de la cromátide y las secuencias de DNA se mezclan.
(c) Los marcadores que están físicamente cerca del gen de interés permanecen enlazados, mientras

POLIMORFISMO POR REPETICIÓN EN TÁNDEM DE NÚMERO VARIABLE

Los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción tienen la limitación de que cada persona tiene dos copias de la sección importante del DNA (cada una heredada de uno de los padres) y es +/+ o +/- o -/- para el lugar polimórfico.

Otro tipo de polimorfismo se denomina *repetición en tándem en número variable*. Aquí los lugares de restricción están al lado de una región del genoma cuya longitud varía entre las personas debido a la existencia de diferentes números de copias de una secuencia específica (una repetición en tándem). El patrón de fragmento de restricción que se obtiene empleando sondas que identifican secuencias diferentes es casi completamente único para un individuo y puede emplearse como una *huella genética*.

REACCIÓN EN CADENA POR LA POLIMERASA

La reacción en cadena por la polimerasa (fig. 3) ha revolucionado el estudio de los genes. La reacción en cadena por la polimerasa permite que una sección pequeña del DNA del genoma humano sea copiado muchas veces en el tubo de ensayo. La técnica es simple, rápida y precisa tan poco DNA como el de una única célula. El DNA para el examen puede obtenerse de cualquier célula nucleada; generalmente se emplean leucocitos, pero también pueden usarse raíces del pelo, frotis del epitelio bucal o espermatozoides. Estas muestras tan pequeñas tienen ventajas evidentes para el diagnóstico prenatal y el diagnóstico forense, pero hay que tener mucho cuidado para evitar la contaminación con otras células o DNA que se hallen en el laboratorio.

Los cebadores escogidos para amplificar (copiar) los fragmentos de DNA son idénticos a pequeños tramos de la secuencia del DNA del genoma que se encuentra alrededor del área de interés. La doble cadena de DNA se desnaturaliza primero mediante el calor. Los cebadores se fijan a sus secuencias complementarias y, por acción de la DNA-polimerasa dirigida por el DNA, se produce la extensión y se completa el primer ciclo. Este DNA sintetizado de nuevo también se emplea como una base para un segundo ciclo y así sucesivamente. Hacia el ciclo número 30, la región rodeada por los dos cebadores se ha amplificado más de un millón de veces.

APLICACIONES DEL DIAGNÓSTICO MEDIANTE EL EXAMEN DEL DNA: MUCOVISCIDOSIS

La mucoviscidosis (fibrosis quística) es relativamente frecuente y se encuentra en 1 de cada 1600 nacimientos en la etnia blanca. Es un trastorno autosómico recesivo. Aproximadamente 1 de cada 22 individuos de la población general son portadores, lo que hace que esta enfermedad sea una de las anomalías genéticas graves más frecuentes. La enfermedad afecta las secreciones exocrinas y su inicio puede ser en el nacimiento o más tarde en la infancia. Los cribados neonatales han sido ampliamente ineficaces y la confirmación tradicional de la enfermedad depende de la demostración de un aumento de la concentración de cloruro en el sudor.

Actualmente es posible identificar a los niños que estarán afectados y también a los que serán portadores ya que se puede ofrecer diagnóstico y consejo genético. El gen se encuentra en el cromosoma 7 y codifica una proteína denominada *regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística*. Ésta regula la función de un intercambiador de hidrogenocarbonato y cloruro. El diagnóstico por DNA de la mucoviscidosis puede emplearse en el diagnóstico prenatal. De esta forma, la mucoviscidosis se considera actualmente como un objetivo de la terapia génica. Este procedimiento en el que las partes perdidas o defectuosas del genoma humano son sustituidas o reparadas anuncia el inicio de una nueva era en la medicina.

Otras enfermedades en las que el examen del DNA puede tener valor son: hipercolesterolemia familiar, deficiencia de α_1 antitripsina, hiperplasia suprarrenal congénita y degeneración hepatolenticular (enfermedad de Wilson).

Caso clínico 61

Un lactante varón presenta mucoviscidosis. Tiene dos hermanas y un hermano. Su madre y su padre no son familiares y aparentemente están sanos, aunque su tío materno murió de niño por la enfermedad.

- Dibuje su árbol familiar.
- ¿Cómo se ha diagnosticado este niño y cómo se deben estudiar sus hermanos?

Comentario en la página 158.

Diagnóstico mediante el examen del DNA

- El examen del DNA de un paciente puede proporcionar al clínico una información diagnóstica.
- La tecnología para estudiar el DNA se basa en buscar las diferencias en los fragmentos formados cuando el DNA es digerido por enzimas específicas conocidas como endonucleasas de restricción, o la multiplicación de regiones seleccionadas del DNA con una técnica denominada reacción en cadena por la polimerasa.
- El examen genético puede actualmente ayudar a diagnosticar niños con mucoviscidosis e identificar portadores de la enfermedad.

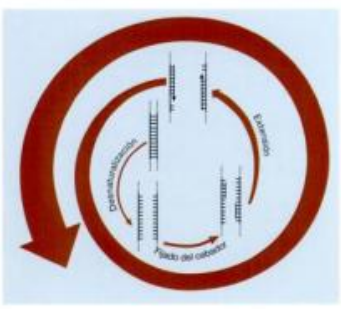


Fig. 3 **Reacción en cadena por la polimerasa.**

Nota clínica

En el estudio de enfermedades hereditarias, suele ser útil diseñar un árbol familiar del paciente para que, de forma gráfica, pueda conocerse de una ojeada su historia familiar. Las reglas y convenciones sencillas para construir estos diagramas se muestran en la figura 4.

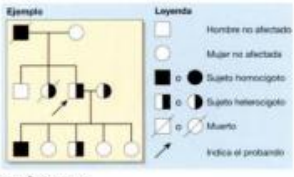


Fig. 4 **Árbol familiar.**

MONITORIZACIÓN FETAL Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

Las magnitudes bioquímicas tienen una validez limitada en la monitorización del desarrollo fetal, pero pueden medirse las concentraciones de algunos componentes de la sangre y la orina maternas y el líquido amniótico para tener evidencia de patología.

CORIOGONADOTROPINA

La coriogonadotropina es una glucoproteína producida por las células coriónicas del embrión en desarrollo que se detecta mediante exámenes muy sensibles a los pocos días de la fecundación. La detección de la coriogonadotropina se emplea para confirmar el embarazo y constituye la base de las pruebas de embarazo (pág. 9). La rápida síntesis de proteínas al principio del embarazo proporciona una evidencia de la existencia del blastocisto 24 h después de la implantación. La coriogonadotropina sigue siendo secretada por la placenta en desarrollo y sus concentraciones en el plasma y en la orina aumentan durante las primeras 9 semanas del embarazo, para disminuir después gradualmente hasta el tercer trimestre (fig. 1). La función de la coriogonadotropina es mantener la actividad del cuerpo lúteo, conservando la síntesis de progesterona. La medición de la concentración de coriogonadotropina también tiene valor en:

- La valoración de la viabilidad fetal en una amenaza de aborto.
- La detección de un embarazo ectópico; la concentración de coriogonadotropina no consigue aumentar al ritmo esperado.
- La detección y monitorización de la mola hidatiforme y el coriocarcinoma. La concentración de coriogonadotropina en el plasma puede usarse como marcador tumoral para el diagnóstico y el seguimiento de estas neoplasias trofoblásticas (págs. 130-131).

MONITORIZACIÓN BIOQUÍMICA DE LA FUNCIÓN FETOPLACENTARIA

La coriomamotropina es sintetizada por la placenta. La concentración de coriomamotropina en el plasma aumenta durante todo el embarazo. Puede emplearse para monitorizar la función placentaria.

El estriol es un esteroide sintetizado por la acción combinada de enzimas en el feto y la placenta. Su concentración en el plasma aumenta durante el embarazo y puede detectarse en la orina o la sangre de la madre. En una época, la concentración de estriol fue empleada de forma habitual para monitorizar la función fetoplacentaria.

Estas dos magnitudes bioquímicas han sido superadas por exploraciones físicas como la ecografía y la cardiotocografía.

Tabla 1 Técnicas de diagnóstico prenatal

Cruentas	Amniocentesis
	Biopsia de vellosidades del corion
	Funiculocentesis
	Fetoscopia
	Biopsia cutánea fetal
	Biopsia hepática fetal
Incruentas	Ecografía
	Radiografía

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Las técnicas de diagnóstico prenatal son de dos tipos: cruentas e incruentas (tabla 1). El diagnóstico prenatal puede solicitarse debido a un riesgo elevado de una enfermedad hereditaria. Generalmente, los defectos del tubo neural no pueden predecirse por la historia familiar y se les puede ofrecer a las mujeres embarazadas una prueba de detección para identificar estos trastornos.

α-Fetoproteína

La α-fetoproteína es una pequeña glicoproteína sintetizada por el saco vitelino y el hígado fetal y es una proteína plasmática fetal importante. Aparece en la orina fetal debido a su tamaño y de esta forma se encuentra en el líquido amniótico y en la sangre materna. Las concentraciones de α-fetoproteína en el plasma aumentan hasta la semana 32 de gestación en un embarazo normal (fig. 2).

La detección de concentraciones de α-fetoproteína en el plasma superiores a las fisiológicas puede indicar la existencia de defectos del sistema nervioso central como anencefalia o espina bífida en una fase precoz del embarazo, ya que estas malformaciones del tubo neural se asocian con el paso de proteínas del plasma o del líquido cefalorraquídeo al líquido amniótico y, por consiguiente, aumenta la concentración sérica materna de α-fetoproteína en el plasma. En algunos países se ofrece la oportunidad a todas las mujeres en la época prenatal de una medición de la concentración de α-fetoproteína entre las semanas 16 y 18 del embarazo, junto con el consejo adecuado. Cuando se obtiene un resultado elevado, debe repetirse la medición en una muestra fresca. Cuando se han descartado otras posibilidades de incremento de la concentración de α-fetoproteína en el plasma, como errores en las fechas o embarazos múltiples, se realiza una amniocentesis para medir la concentración en el líquido amniótico. Unos valores altos indican la presencia de un defecto del tubo neural.

También se emplea la concentración de acetilcolinesterasa (una enzima que se encuentra en gran cantidad en el tejido neural) en el líquido amniótico para detectar malformaciones fetales.

Las concentraciones de α-fetoproteína y de coriogonadotropina en el plasma y la edad materna pueden considerarse conjuntamente para establecer la probabilidad de la existencia de trastornos cromosómicos como el síndrome de Down. Si el riesgo es elevado, puede practicarse una amniocentesis y obtener células para hacer un cariotipo.

Las células para el estudio de los errores innatos pueden obtenerse mediante biopsia de las vellosidades coriónicas, que son genéticamente idénticas al feto, o por cultivo de células del líquido amniótico. Este último proceso tarda 3-4 semanas. Pueden realizarse estudios enzimáticos y, cada vez más, exámenes del DNA en estas muestras de tejido.

Bilirrubina

La concentración de bilirrubina en el líquido amniótico se mide para ayudar en la valoración del riesgo fetal en la incompatibilidad Rh. Los antígenos eritrocitarios incompatibles pueden entrar en la circulación fetal desde el feto en el momento del parto o, raramente, debido a la transfusión de san-

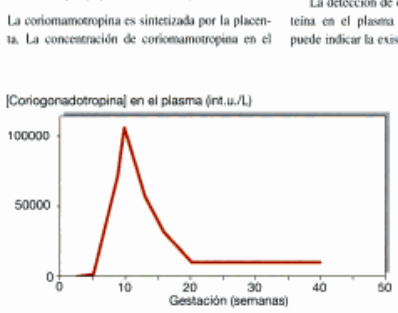


Fig. 1 **Concentración de coriogonadotropina en el plasma al principio del embarazo.**

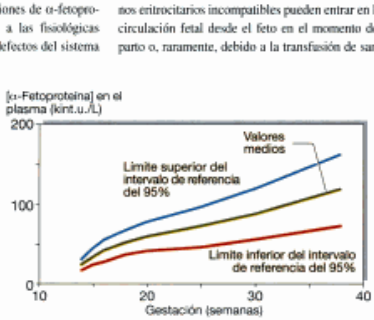


Fig. 2 **Concentración de α-fetoproteína en el plasma durante el embarazo.**

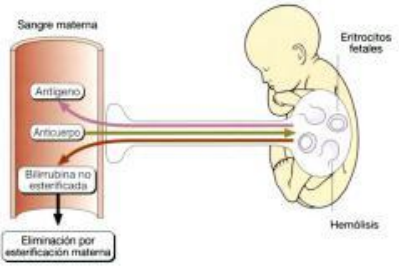


Fig. 3 **Hiperbilirrubinemia en la incompatibilidad Rh.**

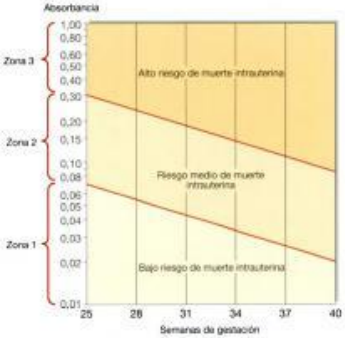


Fig. 4 **Gráfica de Liley.** La bilirrubina absorbe la luz de 450 nm. La absorbancia está directamente relacionada con su concentración y esto permite estimar el riesgo de muerte intrauterina.

gre incompatible; en la madre se estimula la producción de los anticuerpos contra los eritrocitos. Si los anticuerpos son IgG, como en la enfermedad Rh, atraviesan la placenta y reaccionan con los antígenos específicos de la membrana eritrocitaria fetal causando hemólisis (fig. 3). Esto no es frecuente en un primer embarazo, pero puede ocurrir en gestaciones posteriores. La degradación excesiva de los eritrocitos da lugar a anemia, sobreproducción de bilirrubina y, a veces, edema.

Durante la vida fetal, la bilirrubina no esterificada atraviesa la placenta y es eliminada por la madre, de forma que el niño puede nacer sin ictericia evidente. No obstante, el niño presenta rápidamente ictericia en los días inmediatamente posteriores al nacimiento. En el útero, la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico puede emplearse para predecir la gravedad del cuadro fetal. Se realiza una amniocentesis en las mujeres que previamente han tenido un feto afectado y en las mujeres que tienen una concentración de anticuerpos contra el factor Rh elevada y creciente. La gravedad del problema puede valorarse en referencia a un nomograma que relaciona las concentraciones de bilirrubina con la edad gestacional, como en la figura 4. Puede estudiarse la posibilidad de una exanguinotransfusión fetal o de adelantar el parto.

La incompatibilidad Rh es mucho menos frecuente actualmente, ya que a las mujeres susceptibles se les administra una inyección intravenosa de anticuerpos contra el factor Rh en el momento del parto para eliminar los eritrocitos fetales que puedan haber entrado en la circulación materna. Como consecuencia de ello, los eritrocitos fetales no sobreviven lo suficiente para ser reconocidos como antígenos extraños en la madre. Sin embargo, la enfermedad hemolítica del recién nacido no puede eliminarse de forma completa, ya que puede estar desencadenada por otras incompatibilidades de grupo sanguíneo.

Fosfolípidos

En el pulmón inmaduro, el fracaso de la producción de surfactante da lugar a un síndrome de dificultad respiratoria (pág. 148). Ésta era la principal causa de muerte en los recién nacidos prematuros y todavía es la principal indicación de ventilación asistida. En algunas circunstancias, es preciso saber si los pulmones fetales están maduros, y valorar la posibilidad de un parto adelantado. Se mide el cociente entre las concentraciones de 3-*sn*-fosfatidilcolina y esfingomielina en el líquido amniótico y un valor inferior a 2 indica inmadurez. La ausencia de fosfatidilglicerol también indica que los pulmones son inmaduros. En la actualidad estas magnitudes se miden raramente porque se dispone de surfactante, que se emplea como tratamiento en los recién nacidos de riesgo, y puede valorarse exactamente la edad gestacional con la ecografía.

Gases sanguíneos

A partir de una muestra de sangre fetal pueden medirse el pH del plasma, las presiones parciales de los gases sanguíneos y la concentración de lactato en el plasma. Estas mediciones sólo se solicitan cuando las técnicas incruentas han puesto de manifiesto que el feto está en peligro. Puede obtenerse sangre fetal con la técnica de la funiculocentesis, en la que la sangre se recoge del cordón umbilical a través de una aguja fina que se inserta a través del abdomen materno bajo control ecográfico.

El pH del plasma también puede medirse en la sangre fetal para valorar el sufrimiento fetal durante el parto. Pueden obtenerse muestras de sangre capilar directamente del cuero cabelludo del niño cuando el cuello uterino está suficientemente dilatado. La hipoxia fetal causa una acidosis láctica y una disminución del pH del plasma. Pueden conseguirse directamente mediciones de la presión parcial de oxígeno fetal empleando un electrodo transcutáneo de oxígeno.

Caso clínico 62

Una mujer de 30 años de edad que ha dado a luz anteriormente a un recién nacido vivo y ha tenido un aborto, acude a una consulta prenatal. Se sabe que es Rh-negativa. A las 30 semanas de gestación se le detecta un título elevado de anticuerpos anti-D.

- ¿Qué magnitudes bioquímicas se necesitan?

Comentario en la página 158.

Nota clínica

La ecografía fetal, en relación con el momento de la concepción o de forma seriada, se ha convertido en la mejor forma de monitorizar el crecimiento fetal. Esta técnica ha sustituido a muchas magnitudes bioquímicas para el estudio del bienestar fetal que anteriormente se había empleado de forma habitual.

Monitorización fetal y diagnóstico prenatal

- La confirmación del embarazo se realiza por la detección de la coriogonadotropina en la orina materna.
- Las elevaciones de las concentraciones de α-fetoproteína en el plasma y en el líquido amniótico pueden indicar la presencia de un feto con un defecto del tubo neural.
- Las concentraciones de bilirrubina en el líquido amniótico son útiles para la detección del riesgo en la incompatibilidad Rh.

Material protegido por derechos de autor

Caso clínico 30

La enfermedad de Paget se puede considerar como un trastorno del remodelado óseo, por lo que la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma, que es un buen marcador de la actividad osteoblástica, puede emplearse para monitorizar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, no puede usarse para demostrar la afectación de un hueso o una deformidad específicos; esto debe hacerse radiológicamente. Si un paciente está recibiendo difosfonato, es importante monitorizar la concentración de calcio(II) en el plasma, ya que la hipocalcemia es un efecto secundario bien conocido de estos fármacos.

Caso clínico 31

La historia y la presentación indican hipopituitarismo. Esto causa un aumento en la sensibilidad a la insulina debida a una deficiencia relativa de glucocorticoides y somatotropina. Por tanto, es correcto emplear una dosis menor de insulina.

Ante el marcado incremento de la concentración de prolactina en el plasma, que no cambia significativamente durante la prueba combinada de la función hipofisaria anterior, puede realizarse el diagnóstico de prolactinoma.

El estrés hipoglucémico inducido en este paciente no causa el aumento esperado de la concentración de cortisol en el plasma. Por tanto, es esencial iniciar el tratamiento sustitutivo con cortisol antes de la cirugía. La baja concentración de tiroxina en el plasma combinada con la respuesta anómala de la protirelina (es decir, la concentración a los 60 min es mayor que a los 30 min) apoya el diagnóstico de hipotiroidismo secundario. Por tanto, hay que empezar también un tratamiento sustitutivo con tiroxina. Los prolactinomas suelen encogerse espectacularmente en respuesta a la bromocriptina, por lo que pueden tratarse con este fármaco antes de la intervención para facilitar la extirpación quirúrgica del tumor.

Caso clínico 32

Hay muchas causas de talla baja, pero ante el frenazo documentado en la velocidad de crecimiento del paciente durante el año anterior y la edad ósea retrasada, la deficiencia de somatotropina es altamente probable. La medición aislada de la concentración de somatotropina en el plasma no es útil, ya que con frecuencia se obtienen resultados falsos positivos y falsos negativos. Las mediciones de la concentración de somatotropina en la orina parecen ser útiles para la valoración fisiológica de los procesos fisiológicos relacionados con la somatotropina. No obstante, la prueba funcional estándar para diagnosticar la secreción insuficiente de somatotropina sigue siendo la prueba de estrés con insulina. Se trata de una prueba funcional potencialmente peligrosa y, por tanto, sólo debe realizarse en centros con especialistas expertos en endocrinología pediátrica.

Caso clínico 33

Esta paciente presenta elevada la concentración de tiroxina en el plasma porque el componente estrogénico del tratamiento hormonal sustitutivo estimula la síntesis de globulina enlazante de tiroxina. De esta forma, para mantener una concentración de tiroxina no unida a proteína fisiológicamente activa dentro del intervalo de referencia, la concentración de tiroxina en el plasma debe estar aumentada.

El examen de laboratorio más importante con diferencia que debe realizarse en esta mujer es una biopsia por aspiración con aguja fina del nódulo tiroideo. Con frecuencia, las lesiones quísticas son drenadas por este procedimiento y puede que no reaparezcan. Sin embargo, es importante obtener epitelio tiroideo adecuado para permitir excluir o confirmar el diagnóstico de cáncer de tiroides.

Caso clínico 34

La concentración de tirotropina en el plasma es aproximadamente 20 veces mayor que el límite superior del intervalo de referencia y la de tiroxina está significativamente disminuida, por lo que esta mujer presenta un hipotiroidismo grave. Los músculos esquelético y cardíaco están implicados en el proceso hipotiroideo, causando la liberación de creatina-cinasa a la circulación. Esto, combinado con un descenso del catabolismo de la creatina-cinasa, es suficiente para hacer que la concentración de creatina-cinasa alcance valores observados en este caso. La concentración catalítica de aspartato-aminotransferasa se encuentra en el extremo superior del intervalo de referencia y disminuirá junto con las concentraciones de creatina-cinasa y colesterol después de algunas semanas de tratamiento con tiroxina. Ante la evidencia de isquemia miocárdica es prudente proceder en este caso con cautela y empezar con una dosis baja de tiroxina y aumentarla gradualmente de una forma escalonada.

Caso clínico 35

Es probable que esta paciente haya sufrido una recaída de su tirotoxicosis. Esto puede que no sea clínicamente manifiesto, aunque se espera que una paciente con una secreción de tirotropina completamente suprimida y una concentración de tiroxina en el plasma por encima de los 200 nmol/L, esté sintomática.

Si la mujer está embarazada o toma un anticonceptivo oral que contiene una cantidad elevada de estrógeno, esto puede causar un incremento de la concentración de globulina enlazante de tiroxina en el plasma suficiente para justificar una concentración de tiroxina en el plasma de 210 nmol/L en una mujer eutiroidea. La secreción de tirotropina suele permanecer completamente suprimida en pacientes que están recuperándose de una tirotoxicosis cuando las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides contribuyen a la estimulación de éste además de a la producción endógena de tirotropina en el paciente. Si hay dudas acerca del diagnóstico de una recaída de la tirotoxicosis, la medición de la concentración de triyodotironina o de tiroxina no unida a proteína puede ser útil para realizar el diagnóstico. Ambas estarán aumentadas si se trata de una recaída.

Caso clínico 36

Siempre que se encuentre la combinación de hiponatremia con hipercaliemia debe sospecharse una insuficiencia suprarrenal. Hay un aumento discreto de la concentración de creatininio en el plasma con una concentración de urea en el plasma fisiológica, que no es típico de la enfermedad de Addison. En la insuficiencia suprarrenal el paciente suele presentar uremia prerrenal, causante de que la concentración de urea en el plasma aumente más que la de creatininio. La baja concentración de hidrogenocarbonato en el plasma es un signo de insuficiencia suprarrenal.

Es esencial que se realice una prueba de estimulación con tetracosáctida en este paciente para excluir o confirmar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. El paciente presenta un dolor muscular esquelético importante, por lo que debe medirse la concentración de creatina-cinasa en el plasma ya que la hipercaliemia puede deberse al ion potasio liberado por el músculo lesionado. Si se detecta rabdomiólisis, es importante monitorizar la función renal y el estado del calcio cuidadosamente.

Caso clínico 37

Esta presentación es clásica de la insuficiencia suprarrenal aguda con síntomas, hallazgos físicos y patrón de electrólitos característicos. El diagnóstico se confirma con la prueba de estimulación con tetracosáctida.

En la presentación, a esta mujer se le detectó una pérdida de ion sodio con uremia prerrenal. El líquido extracelular se expandió con cloruro de sodio 0,15 mol/L («suero fisiológico»), por lo que mejoró el caudal de filtrado glomerular lo suficiente, incluso sin aldosterona, como para corregir la hipercaliemia aumentando la excreción urinaria de ion potasio. La reducción del volumen sanguíneo de esta paciente estimula la secreción de vasopresina, lo que origina la hiponatremia. La perfusión de cloruro de sodio para recuperar el volumen sanguíneo inhibe la secreción de vasopresina, permitiendo la corrección de la hiponatremia.

Caso clínico 38

En este caso el diagnóstico más probable es el síndrome de Cushing. Se puede estar seguro del diagnóstico ante el aumento del cociente entre las concentraciones de cortisol y creatininio en la orina, la ausencia de ritmo circadiano, la incapacidad para suprimirlo con dosis bajas de dexametasona y el fracaso de la hipoglucemia inducida por insulina para estimular la secreción de cortisol.

Establecer un diagnóstico de síndrome de Cushing es insuficiente, ya que es esencial descubrir la causa subyacente para poder administrar el tratamiento correcto. Este paciente debe ser sometido a una prueba de inhibición con dexametasona a dosis altas y medición de las concentraciones de cortisol y corticotropina en el plasma. La inhibición de la secreción de cortisol apunta a un síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis, al igual que un aumento de la concentración de corticotropina en el plasma. Debe buscarse activamente un adenoma en la hipófisis y las glándulas suprarrenales mediante la tomografía axial informatizada o la resonancia magnética nuclear. Si la concentración de

Material protegido por derechos de autor

corticotropina en el plasma está anormalmente elevada, la paciente puede ser sometida a una cateterización venosa selectiva para localizar el origen, que puede deberse a un tumor carcinoide del pulmón.

Caso clínico 39

Esta presentación clínica combinada con los hallazgos bioquímicos de incremento de la concentración de la lutotropina y de testosterona en el plasma son típicos del síndrome del ovario poliquístico. La exploración con ecografía de los ovarios confirmará el diagnóstico.

Caso clínico 40

Los medios más importantes para monitorizar el progreso nutricional de este paciente son una medición de la estatura y mediciones seriadas de la masa corporal. Los pacientes corren el riesgo de presentar deficiencias de micronutrientes si experimentan dificultades para tragar y, como consecuencia de ello, cambian su dieta a otra que puede ser deficiente en uno o más compuestos. Por ejemplo, la fruta fresca y los vegetales pueden ser sacrificados en favor de alimentos altamente procesados, lo que causa deficiencia de vitamina C. Otra alternativa que debe considerarse en estos pacientes es que debido a la naturaleza implacable e incurable de la enfermedad, pueden inferir cantidades excesivas de suplementos de vitaminas y oligoelementos, en un intento vano por detener la progresión de la enfermedad. En este hombre debe hacerse una valoración dietética cuidadosa y, si se sospecha, hay que buscar a través del laboratorio de bioquímica deficiencias de vitaminas u oligoelementos.

Caso clínico 41

No es adecuado medir la concentración de cobalaminas en el plasma en los pacientes que reciben tratamiento parenteral. Un simple hemograma es mucho más apropiado. En un paciente con anemia perniciosa que se encuentra «agotado», debe sospecharse también un hipotiroidismo y evaluar la función tiroidea. La incidencia de carcinoma de estómago está aumentada entre los pacientes con anemia perniciosa y su diagnóstico también se debe tener en cuenta.

Caso clínico 42

Este paciente tiene un intestino delgado insuficiente para permitir que sea alimentado por vía enteral. Por tanto, precisa una nutrición parenteral a largo plazo. Es importante animarle a tomar algo de líquido y nutrientes por vía oral para mantener la integridad del intestino restante.

Hay que evaluar las necesidades energéticas y de nitrógeno para restaurar y mantener la masa corporal y del músculo esquelético. Es importante valorar su estado basal de micronutrientes de forma que se pueda corregir cualquier deficiencia. En el futuro recibirá la mayor parte de la nutrición por vía parenteral, por lo que el estado de los micronutrientes deberá monitorizarse. Cuando se estabilice, deberá ser controlado formalmente a intervalos de 6 meses, junto con la masa corporal, el espesor del pliegue cutáneo y la masa muscular esquelética.

Caso clínico 43

En un paciente como éste con una infección del tracto urinario, las determinaciones más útiles son las siguientes:

- Concentraciones de urea y electrólitos en el plasma para monitorizar la función renal y de ion potasio, ya que existe riesgo de hipercaliemia como resultado de la lesión tisular.
- Pulsioximetría para valorar la oxigenación tisular.
- «Gasometría» sanguínea y concentración de lactato en el plasma para detectar y cuantificar los trastornos ácido-básicos que se pueden producir.
- Concentraciones de enzimas musculares en el plasma, como la creatina-cinasa, para ayudar a detectar un síndrome compartimental o monitorizar la rabdomiólisis.

Caso clínico 44

Es necesario excluir una recurrencia o una diseminación metastásica del cáncer de mama en esta mujer mediante técnicas de imagen del hígado y el esqueleto. Debe realizarse un examen de las isoenzimas de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, si el incremento se debe a una actividad ósea aumentada, esto no representa necesariamente una diseminación metastásica del tumor. Ante la historia y los síntomas, la causa puede ser una osteomalacia debida a malnutrición o malabsorción. Si la paciente presenta malabsorción o malnutrición, puede presentar una anemia microcítica debida a deficiencia de folatos o de cianocobalamina y puede ser deficitaria en otros micronutrientes como ciertas vitaminas y el cinc. La malabsorción, a menudo, es difícil de detectar clínicamente y se deberían realizar pruebas de malabsorción, como la medición de la excreción de grasa en las heces.

Caso clínico 45

Esta paciente presenta los síntomas y los signos clásicos de la anemia ferropénica. El hallazgo de una baja concentración de ferritina en el plasma con una concentración de hierro en el plasma y un porcentaje de saturación de la transferrina bajos son típicos de este cuadro. No obstante, si se sospecha una anemia ferropénica, la exploración más importante, y habitualmente la única necesaria, para demostrar la presencia de una anemia microcítica hipocroma es el examen de la extensión de sangre periférica.

Caso clínico 46

El hallazgo de un elevado contenido de cobre en el tejido hepático indica que la paciente murió a causa de la enfermedad de Wilson, que es un trastorno autosómico recesivo. La hermana de la paciente (y los hermanos si existen) debe ser estudiada respecto a esta enfermedad. La concentración de cobre en el plasma, la de ferroxidasa y la excreción urinaria de cobre pueden indicar si ella también presenta la enfermedad. Puede estar indicada una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y permitir el inicio del tratamiento. El examen del DNA está cada vez más disponible para ayudar al diagnóstico.

Caso clínico 47

Esta paciente presenta síntomas de toxicidad por digoxina. Esto está de acuerdo con la elevación de la concentración de digoxina en el plasma, aunque el conocimiento de esta concentración no es siempre una forma fiable de detectar la toxicidad por digoxina, ya que su acción está influida por otros factores como el pH del plasma y la concentración de ion potasio en el plasma. Esta paciente ha desarrollado una uremia prerrenal que ha dado lugar a una disminución de la excreción de digoxina y, como resultado de ello, ha presentado toxicidad por digoxina a una dosis que previamente había sido adecuada para su caso.

Caso clínico 48

Estos resultados indican que este hombre ha tomado una sobredosis de salicilatos. La concentración de salicilatos en plasma de 4,6 mmol/L contribuye a una diferencia iónica relativamente alta de 18 mmol/L. La intoxicación por salicilatos se asocia con una acidosis metabólica y una alcalosis respiratoria debido al efecto directo de los salicilatos sobre el centro respiratorio. El pH del plasma y la presión parcial de dióxido de carbono indican que la alcalosis respiratoria es dominante en este estadio del paciente.

En todos los casos de sobredosis de salicilatos también debe medirse la concentración de paracetamol en el plasma ya que muchos preparados analgésicos comercializados contienen aspirina y paracetamol. En las etapas precoces de la intoxicación por paracetamol, cuando el tratamiento no es efectivo, los pacientes pueden no presentar ningún signo ni síntoma.

Caso clínico 49

Muchos agentes cosméticos importados contienen plomo. Es frecuente que los niños ingieran estos agentes de forma accidental y pueden presentar intoxicación por plomo. Por tanto, es adecuado medir la concentración de plomo en el plasma y el contenido de protoporfirina en los eritrocitos.

Caso clínico 50

Una elevación de la concentración γ-glutamiltransferasa en el plasma no es diagnóstica de abuso de etanol. La γ-glutamiltransferasa es inducida por una serie de agentes inductores enzimáticos como la fenitoína y el fenobarbital que este niño está tomando. Actualmente, no existe una magnitud bioquímica para confirmar el abuso de etanol. Sin embargo, las elevaciones conjuntas de las concentraciones de γ-glutamiltransferasa y urato en el plasma con una macrocitosis son indicativos de abuso de etanol.

La concentración catalítica de fosfatasa alcalina en el plasma de 8,7 μkat/L es completamente adecuada para un adolescente durante el brote de crecimiento puberal. No debe considerarse indicativa de enfermedad hepática.

Material protegido por derechos de autor

ÍNDICE DE MATERIAS

A

Abetalipoproteinemia, 122
Absorción nutrientes, 104-105
– – defectuosa, 10-15
– – fisiología, 104
Accidente vascular cerebral, 119
Acidemia, 35
– propiónica, 147
Acidosis, 36-37, 38
– hipercaliemia, 22
– láctica, 36, 61
– metabólica, 35, 36-37, 39, 42, 43
– – diabetes, 60
– – enfermedad renal, 30, 32, 36
– respiratoria, 35, 38, 39, 42
– tubular renal, 28, 37
Acrodermatitis enteropática, 109
Acromegalia, 79
Adelgazamiento, cáncer, 128
Adenomas, hipófisis, 76, 77, 90, 91
Adrenalina, 87
Adrenoleucodistrofia, 146
Agammaglobulinemia, 146
Agentes anticancerosos, 129
– quelantes, intoxicación metales, 114
Agresión, respuestas metabólicas, 102-103
Agua, administración intravenosa, 24
– disminución, 16
– equilibrio, 14
– – insuficiencia renal, alteración, 32
– retención, hiponatremia, 18, 18-19
Alanina-aminotransferasa, 45
– enfermedad hepática, 51
– infarto agudo miocardio, 49
Albúmina, 44
– excreción urinaria diabetes, 59
– plasma, concentraciones, calcio respuesta cambios, 44
– – – patológicas, 44
– – – – edema, hiponatremia asociada, 19
– – – – enfermedad hepática, 51
– – valoración nutricional, 96
Alcalemia, 35
Alcalosis, 37, 38-39
– hipocaliemia, 23
– metabólica, 35, 37, 39, 42, 43
– respiratoria, 35, 38, 39, 42
Alcohol metílico, intoxicación, 113, 117
Aldosterona, 15, 87
– deficiencia aislada, 89
α_1-antitripsina, deficiencia, 146
α-fetoproteína, enfermedad hepática, 51
– marcador tumoral, 130-131
– monitorización función fetoplacentaria, 140
Alimentación sonda nasogástrica, 99
Almacenamiento muestras incorrecto, 5
Aluminio, toxicidad, 114
Alveolar-arterial, deferencia pO_2, 40, 41
Amenorrea, 143
Amilasa, 45
Aminoácidos, requerimientos dietéticos, 99
Aminoaciduria, 29
Aminotransferasas, 45
– enfermedad hepática, 51
– infarto agudo miocardio, 49
Analfalipoproteinemia, 122
Anciano, 150-151
Andrógenos suprarrenales, 86-87
– – exceso, aumentados, 91
Andrógenos suprarrenales, exceso, aumentados, mujeres, 93
Anemia, deficiencia hierro, 107
Angina pecho, 48, 49
Angiopatía, diabetes, 56
Angiotensina, 26
Anillo Kayser-Fleischer, 108, 109
Antibioticoterapia, agresión, 103
Anticuerpos contra receptor tirotropina, 81
Antídotos, 12
Antígeno carcinoembrionario, 130, 131
Antihipertensivos, 127
Antropometría, 96
Apolipoproteína, 120, 121
– B defectuosa familiar, 121
– C-II, deficiencia, 122
Árboles familiares, 139
Arco senil, 123
Artritis gotosa, 134, 135
Aseguramiento calidad, 6-7
Aspartamo, fenilcetonuria, 145
Aspartato aminotransferasa, 45
– – enfermedad hepática, 51
– – infarto miocardio, 49
Aterosclerosis, diabetes acelerada, 57
Aterogénesis, 48, 123
Aumento peso embarazo, 132
Automatización, 3

B

Banco análisis portátil, 8
Bilirrubina, 50, 52
– metabolismo, 52
Bilis, 50
Biopsia, hígado, 55
Bioquímica básica, intervalos referencia, 10
– clínica general, 2, 11-72
Bocio, 81
– tóxico agudo, 84
– – difuso, 84

C

Calcinosis tumoral, 71
Calcio, 64-67
– alteraciones, 65-67
– – cáncer, 129
– – insuficiencia renal, 32
– – neonatal, 149
– – pruebas, 71
– homeostasis, 65
– tratamiento, 66
Cáncer, 128-129, 132, 133
– hígado, 55
– hipercalcemia, 66, 67
– hipofosfatemia, 68
– hipoglucemia, 62
– mama, 129
– marcadores, 130-131, 140
– – próstata, 130, 131
– suprarrenal, 91
Caquexia, cáncer, 128
Carcinoma medular tiroides, 133
– suprarrenal, 91
Cardiopatía coronaria, 48-49
– – diabetes, 57
Cardiopatía coronaria, factores riesgo, 120, 123, 124
Catecolaminas, metabolismo, 127
– tumores secretores, 126-127
Catéteres, nutrición parenteral, 100
– – – complicaciones, 100
Cetoacidosis, diabética, 36, 60-61
– – hipofosfatemia asociada tratamiento, 68
Cinc, 109
Cirrosis, 55
Cirugía, enfermedad Graves, 85
– pruebas asociadas, 3
– valoración nutricional previa, 97
Cistinosis, 146
Cistinuria, 146
Clasificación Fredrickson, dislipemias, 122, 123
– OMS, dislipemias, 122, 123
Cloruro sodio, administración intravenosa, 24
Cobre, 108, 109
Colágeno, degradación, 70
Colestasis, afectación flujo biliar, 50, 51, 52-53
Colesterol, 120
– concentraciones plasma elevadas, hipercolesterolemia, 121, 123
– – – – – trastornos familiares, 122
– – – – – tratamiento, 124, 125
– metabolismo, 86
Coma, 118-119
– alcohólicos, 116, 117, 119
– causas metabólicas, 61, 119
– hiperosmolar, 61
– tratamiento glucosa, 63
Compartimento líquido extracelular, 12
– – – contenido sodio, aumentado, 16-17
– – – volumen, composición, regulación, 15
Concentraciones, concepto, 6, 13
– fármacos, medición plasma, 110, 111
Corazón, 48-49
– cardiopatía coronaria, 120, 123, 124
– enfermedad general, 48-49
– insuficiencia, edema, hiponatremia, 19
Coriogonadotropina coriónica humana, 140
– – – marcador tumoral, 130, 131, 140
– – – pruebas embarazo, 8-9, 131, 140
Coriomamotropina, 140
Corteza suprarrenal, 86-91
– – hiperfunción, 90-91
– – hiperplasia congénita, 87, 146
– – hipofunción, 88-89
– – insuficiencia, 88-89
Corticoliberina, 86-87
Corticotropina, 77, 86
– producción ectópica, 90, 91, 128, 132
– respuesta estrés, 87
– sintética, respuesta adrenocortical, 75, 88-89
Cortisol, 86, 87
– exceso, 90
Costes exámenes externos laboratorio, 9
Creatina, depuración, 26-27
– – insuficiencia renal, 30
– – medición plasma, 27
– – vejez, 150
Creatina-cinasa, 45
– isoenzima 2, 45
– – infarto agudo miocardio, 49
Crecimiento, 78-79
– retraso intrauterino, 63
– trastornos, 78-79
Cretinismo, 144
Cribado neonatal, 83, 144-145, 146
Criterios OMS, diabetes mellitus, 58, 59
Cuerpos cetónicos, plasmáticos, urinarios, 58

Material protegido por derechos de autor

D

Defectos ciclo urea, 147
Deficiencia α_1-antitripsina, 146
– 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 126
– biotinidasa, 146
– glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 147
– hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa, 135, 147
– mineralcorticoides, hipercaliemia, 22
Degeneración hepatolenticular, enfermedad Wilson, 108-109, 147
Depuración, medición caudal filtrado glomerular, 26-27
Desequilibrio ventilación, perfusión, 41
Desferroxamina, 107
Detectibilidad exámenes laboratorio, 6
Diabetes insulinodependiente, 56, 57
– mellitus, 56-61
– – diagnóstico, monitorización, 58-59
– – materna, 142, 143
– – – hipoglucemia neonatal asociada, 63
– – – vejez, 150, 151
Diagnóstico prenatal, 140
Diálisis, insuficiencia renal, 31, 33
– – – peritoneal, 33
Diarrea acuosa, síndrome, 132
Dieta, deficiencias, identificación, 97
– historia, 96
– prevención cardiopatía, 124-125
– pruebas, 7
Diferencia iónica, 36
Difosfonato aminohidroxipropilideno, tratamiento hipercalcemia, malignidad, 66, 67
Difusión, oxígeno, 40-41
Digestión, fisiología, 104
Dimercaprol, 114
Dióxido carbono, sangre arterial (pCO_2), trastornos ácido-básicos, cambios, 38, 39
Disbetalipoproteinemia, 122
Disfunción gonadal, 92-94
– – vejez, 151
Dislipemias, hiperlipidemias, hiperlipoproteinemias, 122-125
– – – clasificación, 122, 123, 124
– – – tratamiento, 124-125
Distrofia muscular Duchenne, 137
Diuréticos, disminución potasio, 23
– tiazídicos, disminución potasio, 23
DNA, técnicas diagnóstico enfermedades genéticas, 138-139

E

Economía, exámenes externos laboratorio, 9
Ecuación Harris-Benedict, 98
Edad avanzada, 150-151
– resultados exámenes, 7
Edema, 19
– hipoalbuminemia, 19, 44
– hiponatremia, 19
Edetato disódico, 114
Eje hipotálamo-hipófisis, gónadas, 92
– – suprarrenal, 86-91
– – – trastornos, 76, 86-91
– – – valoración funcional, 87, 89
– – tiroides, 81
– – – trastornos, 76, 81-85
Electrocardiograma, infarto agudo miocardio, 48
Electrólitos, 12-25
– equilibrio, 12-13, 148
– – neonatal, 148-149
– – valoración, 25
– intervalos referencia, 10
Elementos traza, valoración nutricional, 97
– – – – requerimientos, 98
Embarazo, 142-143
– exámenes, 8-9, 140
– hipertensión, 127, 143
– uratos, 135
Encefalitis límbica, 136
Energía, metabolismo neonatal, 149
– requerimientos, 98
– – cáncer, 128
Enfermedad Addison, insuficiencia suprarrenal primaria, 88
– – – – – hipercaliemia, 22
– – – – – hipoglucemia, 63
– Cushing, 90
– depósitos glucógeno, 136, 147
– granulomatosa, hipocalcemia, 66
– Graves, 84-85
– hipotálamo-hipófisis, 94
– membrana hialina, síndrome dificultad respiratoria neonatal, 141, 148, 149
– no tiroidea, 83
– orina jarabe arce, 147
– ovario poliquístico, 94
– Paget, 71, 151
– tiroidea autoinmune, 81
– Wilson, 108-109, 147
Enzima, 44
– conversora angiotensina, 26
– infarto miocardio, 48, 49
Equilibrio ácido-básico, 34-39, 42-43
– – alteraciones, 35-39, 42-43
– – – diagnóstico, 42-43
– – – insuficiencia renal, 30, 32
– – – mixtas, 39
– – – tratamiento, 43
Eritrocitos, eritrosedimentación, 44, 103
– protoporfirina, 106
Eritropoyesis, deficiente, 106-107
Eritropoyetina, insuficiencia renal, 32
Errores, recogida muestra, 4-5, 27
– técnicos, 9
Especificidad exámenes laboratorio, 6
Estatura alta, 79
– baja, 78, 79
Estercobilinógeno, 50
Esterilidad, 94
Estrabismo divergente, 119
Estradiol, 92
Estrés, secreción corticotropina, respuesta, 87
Estriol, 140
Etanol, 116-117
– abuso, intoxicación, 116-117
– – – aguda, 116
– – – coma, 116, 117, 119
– – – crónica, 117
– – – hipoglucemia asociada, 63
– exámenes laboratorio, 8
– metabolismo, 116
Exactitud, medición, 6
Exámenes especiales, 2
– junto paciente, 8-9
– laboratorio, embarazo, 132
– – externos, 8-9
– – innecesarios, 5
– – niños, 146-147
– – utilización general, 2
– – valoración nutricional, 96-97
– – vejez, 150
– urgentes, 2-3, 5

F

Factor crecimiento insulina I, concentraciones, medición, 79
Farmacocinética, 111
Fármacos, 110-111
– antitiroideos, 85
– citotóxicos, cáncer, 129
– concentraciones, medición, 110-111, 112
– embarazo, 143
– farmacocinética, 111
– hiperlipidemia, 125
– hipertensión, 126
– – tratada, 127
– hipocaliemia, 23
– historia, interpretación resultados exámenes laboratorio, 7
– interacciones, 111
Feminización testicular, 92
Fenilcetonuria, 144, 145
Fenitoína, eliminación, 112
Fenobarbital, eliminación, 112
Feocromocitomas, 126-127, 133
Ferritina, plasma, 106
Ferroxidasa, plasma, 108
Fertilidad, 94
Feto, gases sanguíneos, 141, 148
– monitorización, 140
– retraso crecimiento intrauterino, 63
Fibrosis quística, 139, 146
Flujo biliar, afectación, colestasis, 50, 51, 52-53
Folitropina, 76
– anomalías, 94
– hombres, 92, 94
– mujeres, 92, 94
Fosfatasa ácida, 45
– – prostática, 130, 131
– alcalina, 45, 70
– – deficiencia, 71
– – enfermedad hepática, 51
– – renovación ósea, 79
Fosfatidilcolina-esterol-*O*-aciltransferasa, 120
Fosfato, alteraciones, 68, 69, 71
– – insuficiencia renal, 32
Fosfolípidos, surfactantes pulmonares, 141, 148, 149
Fructosamina, medición, 59
Función gonadal, hombres, 93
– – – trastornos, 92, 94
– – mujeres, 93-94
– – – trastornos, 92-93, 94
– respiratoria, embarazo, 142
– – insuficiencia, 40-41
– – neonatal, 141, 148

G

Galactosemia, 146
γ-glutamiltransferasa, 45
– alcoholismo, 117
– enfermedad hepática, 51
Gammagrafía hepática, 51
Gas, sangre arterial, 40-41
– – – alteraciones ácido-básicas, cambios, 38, 39
– – – examen, 42
– – – intervalos referencia, 10
– – – transporte, 40-41
– – fetal, 141, 148
Gigantismo, 79
Glándula hipófisis, 76-79
– – anterior, 76, 77
– – – pruebas funcionales, 75, 77
– – posterior, 77
– – trastornos, 76, 76-77, 78-79
– – – enfermedad Cushing, 90, 91
– – – vejez, 151
– suprarrenal, 86-91
– – histología, 86
– – tumores, 90, 91, 133

Material protegido por derechos de autor

Glicohemoglobina (HbA_{1c}), 59
Globulina enlazante hormonas sexuales, 92
– – tiroxina, 81
– – – deficiencia congénita, 84
– plasma, enfermedad hepática, 51
Glomérulo, 26-27
– caudal filtrado, 26, 27
– función, neonatal, 148
– – valoración, 26-27
Glucagón, tratamiento, 63
– tumores secretantes, 132
Glucocorticoides, 86
Glucosa, 56
– administración, 63
– insulina, razón, 62
– intravenosa, 63
– metabolismo, 56
– plasma, medición, 58-59, 62
– – – valoración nutricional, 96
– prueba tolerancia, 58-59, 75, 79
– urinaria, medición, 58
Glucosuria, 29
Gonadotropina, hipófisis, 76
– – alteraciones, 92, 94
– – hombre, 92, 94
– – mujer, 92, 94
Gota, 134, 135

H

HDL, 120
– riesgo enfermedad cardíaca, concentraciones, 120, 123
Heces malabsorción, examen, 104
Hemo, síntesis, efectos plomo, 115
Hemocromatosis, 107, 147
Hemodiálisis, insuficiencia renal, 33
Hemólisis, hiperfosfatemia asociada, 68
– ictericia, 52
Hepatitis infecciosa, 54
Hepatoma, 55
Hidrogenocarbonato, medición, 42
– sistema tampón, 34, 35, 42
5-Hidroxitriptamina, serotonina, tumores secretores, 132
Hierro, 106-107
– fisiología, 106
– trastornos, 106-107
Hígado, 50-55
– enfermedad, 54-55
– – aguda, 54-55
– – crónica, 55
– – hipoglucemia, 63
– función, exámenes laboratorio, 10, 50-51, 149
– – neonatal, 149
– insuficiencia aguda, 55-56
– – terminal, coma, 119
Hiperaldosteronismo, 91, 127
– primario, 17, 91, 126
– secundario, 91
Hiperbilirrubinemia, 52
– incompatibilidad Rh, 140-141
Hipercalcemia, 66-67
– cáncer, 129
Hipercaliemia, 22-23
– insuficiencia renal, 30, 31, 32
Hipercolesterolemia familiar, 121
Hiperfosfatemia, 68, 69
Hiperglucemia, coma, 61, 119
– diabetes, 56, 57
– nutrición parenteral, 101
Hiperinsulinemia neonatal, 142, 143
Hipermagnesemia, 69
Hipernatremia, 16-17
Hiperparatiroidismo, 66
– hiperfosfatemia asociada, 68
– insuficiencia renal, 32, 33
Hiperplasia suprarrenal congénita, 87, 146
Hiperprolactinemia, 76, 94
Hiperquilomicronemia familiar, 121
Hipertensión, 126-127
– embarazo, 127, 143
– renal, 33, 126
Hipertiroidismo, 81, 84-85
– vejez, 150
Hipertrigliceridemia, 122, 123
Hiperuricemia, 134-135
Hipoalbuminemia, 19, 44
– edema, 19, 44
– enfermedad hepática, 51
Hipocalcemia, 64, 65
– hipocalciúrica, 66-67
– insuficiencia renal, 32
– neonatal, 149
Hipocaliemia, 23
Hipofosfatasa, 71
Hipofosfatemia, 68, 69
Hipogammaglobulinemia, 47
Hipoglucemia, 62-63, 119
– insulina, prueba tolerancia, 74, 77, 89
– neonatal, 63, 149
Hipogonadismo hipogonadotropo, 94
– hombres, 93
– mujeres, 94
Hipomagnesemia, 69
Hiponatremia, 16, 18-19
Hipoparatiroidismo, 65
– hiperfosfatemia asociada, 68
Hipopituitarismo, 77
Hipotermia vejez, 150, 151
Hipotiroidismo, 82-83
– neonatal, 83, 144
Hipoxia, 41
Hirsutismo, 93
Homocistinuria, 147
Hormonas, 73-94
– cambios embarazo, 142
– concentraciones, medición, 75
– esteroideas, 74
– – metabolismo, 86
– – sexuales, 92
– intestino, neoplasia endocrina múltiple, 132-133
– peptídicas, 74
– producción, secreción, 74, 90, 91, 128-129, 132
– tipos, 74
– transporte plasmático, 74
– tratamiento sustitutivo posmenopáusico, 151
– – – – osteoporosis, 72
Hueso, 70-72
– enfermedad, 70-72
– – vejez, 151
– metabolismo, 70
– metástasis, 71

I

Ictericia, 52-53
– neonatal, 149
IDL, 120
Inanición, respuesta metabólica agresión, 103
Infarto agudo miocardio, 22, 45, 48-49
Infección, coma, 119
– diabéticos, 61
– hígado, 54
– hipoglucemia, 63
– miopatías, 136
– respuesta proteína fase aguda, 103
– vírica, meningitis, 119
– – síndrome posterior, 136
Infertilidad, 94
Informatización, 3
Inmunoglobulinas, 46-47
– concentraciones patológicas, 47
Insulina, administración, diabetes, 60
– – subrepticia, 63
– fisiología, 57
– glucosa, razón, 62
– plasmática, concentraciones, medición, 62
– – – neonatos elevadas, 142, 143
Insulinoma, 62
Interacciones, fármacos, 111
Intestino delgado, mucosa, malabsorción, 105
Intoxicación arsénico, 114-115
– cadmio, 115
– etilenglicol, 113, 117
– mercurio, 115
– metanol, 113, 117
– monóxido carbono, 119
– paracetamol, 113
– plomo, 115
– salicilatos, 112, 113
– teofilina, 113
Ion hidrógeno, medición, 42
Isoenzimas, examen, 45

L

Laboratorio, personal, 3
Lactato deshidrogenasa, 45
– – infarto agudo miocardio, 49
LDL, 120
– elevada, 123
– receptor, 121
Lesión hepatocelular, 53, 55
Lípido, grasa, nutrición, 120-125
– – – administración, 101
– – – fármacos, concentraciones, disminución, 125
– – – medición, valoración, 96-97
– – – – – fecal, 104, 105
– – – metabolismo, 120-123
Lipoproteína, 120-125
– estructura, 120
– lipasa, 120
– – deficiencia, 122
– metabolismo, 120-123
– tipos, 120
Líquido cefalorraquídeo, examen, pacientes coma, 118, 119
– corporal, compartimentos, 12
– – – regulación, 15
– – equilibrio hidratación, 12-13
– – – – gráficas, 13
– – – – neonatal, 148-149
– – – – trastornos, 12
– – – – valoración, 25, 148
– terapia, diabetes, 60
– – neonatal, 148-149
Litiasis biliar, 52
– cálculos renales, 29
– – tracto biliar, 52
Lutropina, 76
– anomalías, 92, 94
– hombres, 92, 94
– mujeres, 92, 94

M

Macroangiopatía diabética, 56
Magnesio, 68-69
– alteraciones, 69
– deficiencia, 69
– suplementos, 69

Material protegido por derechos de autor

Malabsorción, 104-105
Médula suprarrenal, corteza, 87
Meningitis, 119
Metabolismo, agresión, respuestas, 102-103
– cáncer, 128
– embarazo, 142
– errores innatos, 109, 146, 147
– – – hipoglucemia neonatal asociada, 63
– hueso, 70
Metástasis, 128
– hueso, 71
Mialgia, encefalitis, 136
Microalbuminuria diabetes, 59
Microangiopatía diabética, 56
Mieloma, 47, 151
Minerales, valoración nutricional, 97
Mioglobina, infarto agudo miocardio, 49
– plasma, orina, 136, 137
Miopatías, 136-137
Mixedema, 83
Mucopolisacaridosis, 147
Mucosa intestinal, malabsorción, 105
– neurinomas múltiples, 133
Muestras, almacenamiento incorrecto, 5
– errores, 4-5, 27
– exámenes laboratorio, 5
– peligrosas, 4
– recipientes incorrectos, 4
– recogida, 4, 27

N

N-acetilcisteína, intoxicación paracetamol, 113
N-acetilpenicilamina, intoxicación metales, 115
Necrosis tubular renal, 30, 31
Neonatos, 144-149
– cribado, 83, 144-145, 146
– hipoglucemia, 63, 149
– hipotiroidismo, 83
– síndrome dificultad respiratoria, 141, 148, 149
Neoplasia endocrina múltiple, 132-133
Neurinomas mucosos múltiples, 133
Neuropatía diabética, 57
Noradrenalina, 87
Nutrición, 96-109
– enteral, 98-99
– oral, 98
– parenteral, 100-101
– soporte, 98-101
– – agresión, 103
– valoración, 96-97
– vejez, 151

O

Orina, exámenes laboratorio, 29
– muestras, exámenes externos laboratorio, 8
– – recogida, 4, 27
– osmolalidad, 28
Osmolalidad, 13
– trastornos, 17
Osteocalcina, 70
Osteogénesis imperfecta, 71
Osteomalacia, 70, 71, 151
Osteopetrosis, 71
Osteoporosis, 72, 151
Ovarios, enfermedad poliquística, 94
– insuficiencia primaria, 94
Oxígeno, sangre, 40-41
– – arterial (pO_2), alteraciones ácido-básicas, cambios, 38, 39
– – – – medición, 42
– – fetal, 141, 148
Oxígeno, sangre, transporte, liberación, 40-41
Oxitocina, 76

P

Pacientes geriátricos, 150-151
Pamidronato, tratamiento hipercalcemia, malignidad, 66, 67
Páncreas, pruebas funcionales, 104-105
– tumor, 62
– – neoplasia endocrina múltiple tipo I, 133
Paraproteínas, 46, 131
Paratirina, concentraciones calcio, 64, 65, 66
Paratiroides, trastornos, 65
– – alteraciones calcio asociadas, 65, 66
– – hiperfosfatemia asociada, 68
– – insuficiencia renal, 32, 33
Penicilamina, 109
Péptido C, plasma, 62
– natriurético atrial, 15
Peroxidasa antitiroidea, 81
Personal laboratorio, 3
pH, hidrógeno, 34, 35
– – disminución, efectos clínicos, 34, 37
Placenta, coriomamotropina, 140
– monitorización bioquímica función, 140
Plasma, concentraciones fármacos, 110-111
– enzimas, 45
– hormonas, 74
– intervalos referencia, 10
– medición, osmolalidad, 28
– muestras, recogida, 4
– proteínas, 44
– – electroforesis, 46
– – enfermedades hepáticas, 51
– transfusión, 24
– – volumen, medición caudal filtrado glomerular, 26-27
Polimorfismos, DNA, detección, 138, 139
– longitud fragmentos restricción, 138, 139
– repetición tándem número variable, 138-139
Porfiria aguda intermitente, 146
Potasio, 22-23
– desequilibrio, alteraciones plasma, 22-23
– – – – insuficiencia renal, 30, 31, 32
– ion, deficiencia, disminución, corporal total, 37
– – – – – diabetes, 60
Precisión, procedimientos medida, 6
Preeclampsia, 127, 143
Producción hormonal ectópica, 90, 91, 128-129, 133
Prolactina, 76
– concentraciones plasma elevadas, 94
– tumores secretores, 76, 77
Proteínas, 44
– C reactivas, 44, 102, 103
– electroforesis, plasma, 46
– fase aguda, 102, 103
– hormonas, 74
– metabolismo, embarazo, 142
– paratirina, 66, 129
– requerimientos dietéticos, 99
Proteinuria, 27, 28, 29
Protoporfirina, eritrocitaria, 106
Prueba absorción xilosa, 104
– aire espirado, hidrógeno, 105
– – – ^{14}C-triglicéridos, 104
– – urea, 105
– gonadorelina, 75
– hidrógeno aire espirado, 105
– hipoglucemia, insulina, tolerancia, 74, 77, 89
– Lundh, 104
– pancreolauril, 105
– protirelina, 75, 81
Prueba, restricción hídrica, 28
– Schilling, 105
– secretina, 105
– sobrecarga ácida, 28
– – grasa, 104
– supresión dexametasona, 75
– – – síndrome Cushing, 90, 91
– tetracosáctida, 75, 88-89
– tolerancia oral glucosa, 58-59, 75, 79
Pulmón, surfactante, 141, 148
Pulsioximetría, 41

Q

Quilomicrones, 120
– concentraciones elevadas, trastorno familiar, 122
Quimioterapia, antineoplásica, 129

R

Rabdomiólisis, 136-137
Radiología, hígado, 51, 53
Radioyodo, terapia, 85
Raquitismo, 70-71
– hipofosfatémico, 71
Reacción cadena polimerasa, 139
Receptores estrógenos, cáncer mama, 129
– progesterona, cáncer mama, 129
Recién nacidos prematuros, hipocalcemia, 149
Referencia, intervalos, 7, 10
Requerimientos nitrógeno, 99
Responsabilidad exámenes externos laboratorio, 9
Respuesta inflamatoria agresión, 102, 103
Resultados examen, 6-7
– – interpretación, 6-7
– – – problemas, 9
– – variación, 6-7
Retinopatía diabética, 56
Retraso crecimiento intrauterino, 63
Rh, incompatibilidad, 140-141
Riesgo, muestras, 4
Riñón, 26-33
– enfermedad, trastornos, nefropatía, 29, 30-33
– – – – acidosis metabólica asociada, 30, 32, 36
– – – – diabetes, 57
– – – – hipercalcemia, 66
– – – – hiperfosfatemia, 68
– – – – hipertensión asociada, 33, 126
– – – – hipocalcemia, 65
– excreción ion hidrógeno, 35
– función, embarazo, 142
– – estudio, 26-29
– – neonatal, 148
– insuficiencia, 30-33
– – aguda, 30-31
– – cáncer, 128
– – crónica, 32-33
– – hipercaliemia, 22
– – ion potasio, 23
– trasplante, 33
– trastornos ácido-básicos respiratorios, 35
– vejez, 151

S

Sangre, muestras, detección neonatal, 144
– – errores, 4
– – exámenes externos laboratorio, 8
– – recogida, 4
– presión, medición, 127
– transfusión, 24

Material protegido por derechos de autor

Sepsis, catéter, 100
– hipoglucemia, 63
Seudogota, 134
Seudohiponatremia, 21
Seudohipoparatiroidismo, 65
– hiperfosfatemia asociada, 68
Seudosíndrome Cushing, 91
Sexo, resultados exámenes, 7
Signo Trousseau, 65
Síndrome carcinoide, 132
– Conn, 17, 91, 126
– Cushing, 17, 90, 91, 128
– diarrea acuosa, 132
– dificultad respiratoria neonatal, 141, 148, 149
– Fanconi, 29
– fatiga crónica, 136
– feminización testicular, 92
– huesos quebradizos, 71
– leche, alcalinos, 66
– Lesch-Nyhan, 135, 147
– Menkes, 108
– posviral, 136
– Zollinger-Ellison, 132
Sistema endocrino, 73-79, 81-85, 87-94
– – pruebas funcionales, 75
Sobredosis, acidosis metabólica, 36
Sodio, ion, 14-21
– – desequilibrio, alteraciones, 16-21
– – – – insuficiencia renal, 32
– – disminución, pérdida, 15, 16, 18
– – – – hiponatremia, 18, 20-21
– – equilibrio, 14-15
Somatostatinomas, 132
Somatotropina, 76
– exceso, 79
– insuficiencia, 78, 79
Sonda nasogástrica, alimentación, nutrición enteral, 98-99
Surfactante pulmonar, 141, 148, 149

T

Tamponamiento, 34
Técnicas imagen, hígado, 51, 53
Teratoma testicular, 131
Testículos, función, regulación, 92
– insuficiencia primaria, 94
– teratoma, 131
Testosterona, 92
– concentraciones elevadas, mujeres, 93
Tiempo protrombina, enfermedades hepáticas, 51
Tiroides, 80-85
– enfermedad no tiroidea, 83
– pruebas funcionales, 80-81, 85
– trastornos, 81, 82-85
– – neonatales, 83, 144
– – neoplásicos, 133
– – vejez, 150
Tirotropina, 77
– medición, 75, 81, 83, 84
– – neonatal, 144
Tiroxina, 80, 81
– concentraciones plasma bajas, 83
– – medición, 84
Tofos, 134, 135
Tomografía informatizada hígado, 53
Toxicidad, metales, 107, 108, 109, 114-115
– – pesados, 115
Tóxicos, fármacos, agentes tóxicos, 111, 112-117
– – – – acidosis metabólica, 36
– – – – coma, 119
– – – – lesión hepática, 54
– – – – metales, 107, 108, 109, 114-115
Tracto gastrointestinal, enfermedad, malabsorción, 105
– – función neonatal, 149
– – hormonas, neoplasia endocrina múltiple, 132-133
– – pérdida ion potasio, 23
Transfusión, sangre, plasma, 24
Trasplante renal, 33
Trastornos diferenciación sexual, hombre, 92
– – – mujer, 93
– genéticos, 138-139, 146-147
– – diagnóstico, 138-139
– musculares, 136-137
– – esqueléticos, 136-137
– oculares, signos, diabetes, 56
– – – enfermedad Graves, 85
– vasculares, diabetes, 56
Tratamiento yodo radiactivo, 85
Traumatismo, respuestas metabólicas, 102-103
Triglicérido, concentraciones elevadas, 122, 123
– fármacos, concentraciones, reducción, 124, 125
– marcado ^{14}C, prueba aire espirado, 104
Triyodotironina, 80, 81
– concentraciones bajas, 83
– – elevadas, 81, 84
Troponina I y T, infarto agudo miocardio, 49
Túbulos renales, 28-29
– – disfunción, defectos, 28, 29, 30, 31, 37
– – valoración, función, 28-29
– – – neonatal, 148
Tumores, 128-129
– carcinoides, 132
– células β islotes, 62
– – – – pancreáticos, 62, 133
– hepáticos, 55
– hipofisarios, 76-77, 79, 90, 91
– – neoplasia endocrina múltiple tipo I, 133
– mama, 129
– marcadores, 130-131, 140
– pancreáticos secretores polipéptidos, 132
– secretores catecolaminas, 126-127
– – gastrina, 132, 133
– – insulina, 62
– – péptido intestinal vasoactivo, 132
Tumores, serotonina, 132
– suprarrenales, 90, 91, 133
– testiculares, 131
– tiroideos, 133

U

Urato, 134-135
– formación, excreción, 134
– plasma, concentraciones elevadas, 134-135
– – – medición, 27
– – insuficiencia renal, 30
– – intervalos referencia, 10
– prueba aire espirado, 105
– urinario, medición, 98, 99
Uremia, 30
Urgencia, exámenes laboratorio, 2-3, 5
Urobilinógeno, 50

V

Vasopresina, 14, 15, 76
– análogo, prueba restricción hídrica, administración, 28
– función, efectos, 14, 15, 19, 20
– regulación, 18
– síndrome secreción inadecuada, 128-129
Vejez, 150-151
Venopuntura, estasis prolongada, 5
Vías intravenosas, fluidoterapia, 24
– – – sobrecarga, 31
– – glucosa, 63
– – nutrición, centrales, 101
– – – periféricas, 101
– orales, glucosa, 63
– – nutrición, 98
– – soluciones salinas, 21
Vipomas, 132
Virilismo, 93
Vitamina D, deficiencia, 65, 70
– – – vejez, 151
– – metabolismo, producción, acción, 71
– – – – – raquitismo, trastornos hereditarios, 71
– K, administración neonatal, 149
– nutrición, requerimientos, 98
– – valoración, 97
VLDL, 120
Volúmenes, compartimentos corporales líquido, regulación, 15
– sangre, plasma, medición caudal filtrado glomerular, 26-27
– – – reducidos, 19

X

Xantelasmas, 122
Xantomas, 123, 125
– tendinosos, 123

Material protegido por derechos de autor

Otras obras de interés:

TEXTO ILUSTRADO DE BIOLOGÍA MOLECULAR E INGENIERÍA GENÉTICA
Conceptos, técnicas y aplicaciones en C.C. de la Salud
Luque, J. - Herráez, A.

FISIOLOGÍA
Segunda edición
Berne, R.M. - Levy, M.N.

BIOQUÍMICA
Casos y texto
Sexta edición
Montgomery, M. - Conway, T.W. - Spector, A.A. - Chappel

ATLAS FOTOGRÁFICO DE ANATOMÍA HUMANA
Cuarta edición
Rohen, S.W. - Yokochi, C.H.

FARMACOLOGÍA INTEGRADA
Page, C. - Curtis, M. - Sutter, M. - Walker, M. - Hoffman, B

TEXTO Y ATLAS DE FISIOLOGÍA
Quinta edición
Silbernagl, S. - Despopoulos, A.

ISBN 84-8174-523-5

www.harcourt.es